

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xermelo 250 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat telotristat-etipraat overeenkomend met 250 mg telotristat-ethyl.

### Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 168 mg lactose (watervrij).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte filmomhulde ovale tabletten (ongeveer 17 mm lang en 7,5 mm breed) met de inscriptie 'T-E' aan de ene zijde en '250' aan de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Xermelo is geïndiceerd voor de behandeling van diarree veroorzaakt door carcinoïdsyndroom in combinatie met therapie met somatostatine-analogen (SSA) bij volwassenen, in geval van onvoldoende controle van de diarree middels SSA-therapie.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De aanbevolen dosering is 250 mg driemaal daags.

De beschikbare gegevens suggereren dat de klinische respons gewoonlijk wordt bereikt binnen de 12 weken behandeling. Het wordt aanbevolen om het voordeel van voortgezette therapie opnieuw te evalueren bij een patiënt die geen respons vertoont binnen dit tijdsinterval.

Gebaseerd op de waargenomen hoge intersubject variabiliteit kan accumulatie in een subset van patiënten met carcinoïdsyndroom niet worden uitgesloten. Daarom is inname van hogere dosissen niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

#### *Gemiste dosissen*

In geval van een gemiste dosis moeten de patiënten hun volgende dosis op het volgende geplande tijdstip innemen. Patiënten mogen geen dubbele dosis nemen om een vergeten dosis in te halen.

#### *Oudere patiënten (65 jaar en ouder)*

Er zijn geen specifieke doseringsaanbevelingen beschikbaar voor oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen specifieke studie uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis moeten met voorzichtigheid worden behandeld. Er zijn geen specifieke doseringsaanbevelingen beschikbaar voor patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis.

Het gebruik van telotristat wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en bij patiënten met nierfalen waarvoor dialyse is vereist (zie rubriek 5.2).

### *Leverfunctiestoornis*

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score A) kan het nodig zijn om de dosis te verlagen tot 250 mg tweemaal daags, afhankelijk van de verdraagbaarheid. Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score B) kan het nodig zijn om de dosis te verlagen tot 250 mg eenmaal daags, afhankelijk van de verdraagbaarheid. Het gebruik van telotristat wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score C) omdat er geen gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van telotristat bij pediatrische patiënten voor de indicatie van carcinoïdsyndroom.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Xermelo dient samen met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.1 en 5.2).

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Stijging van leverenzymen

In klinische studies werd een stijging van de leverenzymen waargenomen (zie rubriek 4.8).

Laboratoriummonitoring van de leverenzymen vóór en tijdens de behandeling met telotristat wordt aanbevolen zoals klinisch aangewezen. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis wordt continue monitoring op mogelijke bijwerkingen en verslechtering van de leverfunctie aanbevolen.

Patiënten die symptomen ontwikkelen die suggestief zijn voor een leverfunctiestoornis, moeten leverenzymtesten ondergaan en telotristat dient te worden stopgezet indien een leverbeschadiging wordt vermoed. De behandeling met telotristat mag niet hervat worden tenzij de leverbeschadiging door een andere oorzaak kan worden verklaard.

### Constipatie

Telotristat vermindert de frequentie van de stoelgang (darmbeweging, *bowel movement*, BM).

Constipatie werd gemeld bij patiënten die een hogere dosis (500 mg) gebruikten. De patiënten moeten opgevolgd worden voor symptomen van constipatie. Als constipatie zich ontwikkelt, moet het gebruik van telotristat en andere gelijktijdige behandelingen die de darmperistaltiek beïnvloeden, opnieuw worden geëvalueerd.

### Depressieve stoornissen

Depressie, een depressieve stemming en verminderde interesse werden gemeld in klinische studies bij bepaalde patiënten die met telotristat of placebo werden behandeld. Een causaal verband tussen depressieve stoornissen en telotristat werd niet vastgesteld. De patiënten moeten het advies krijgen om eventuele symptomen van depressie, depressieve stemming en verminderde interesse te melden aan hun arts.

### Lactose-intolerantie

Xermelo bevat watervrij lactose als hulpstof. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Effect van andere geneesmiddelen op Xermelo

#### *Kortwerkend octreotide*

Gelijktijdige toediening van kortwerkend octreotide met Xermelo vermindert de systemische blootstelling aan telotristat-ethyl en telotristat, het actieve metaboliet, significant (zie rubriek 5.2). Kortwerkend octreotide moet minimum 30 minuten na toediening van Xermelo toegediend worden, als behandeling met kortwerkend octreotide in combinatie met Xermelo nodig is.

#### *Carboxylesterase (CES)-remmers*

Loperamide veroorzaakte een afname van minder dan 30% in de vorming van telotristat (actieve metaboliet) *in vitro* (zie rubriek 5.2). In klinische fase 3-studies werd telotristat routinematig gecombineerd met loperamide met daarbij geen evidentie van gevolgen wat betreft de veiligheid.

### Effect van Xermelo op andere geneesmiddelen

#### *CYP2B6-substraten*

Telotristat induceerde CYP2B6 *in vitro* (zie rubriek 5.2). Het gelijktijdig gebruik van Xermelo kan de werkzaamheid van geneesmiddelen die CYP2B6-substraten zijn (bijv. valproïnezuur, bupropion, sertraline), verminderen door hun systemische blootstelling te verlagen. Monitoring voor suboptimale werkzaamheid wordt aanbevolen.

#### *CYP3A4-substraten*

Het gelijktijdig gebruik van Xermelo kan de werkzaamheid van geneesmiddelen die CYP3A4-substraten zijn (bijv. midazolam, everolimus, sunitinib, simvastatine, ethinylestradiol, amlodipine, ciclosporine...), verminderen door hun systemische blootstelling te verlagen (zie rubriek 5.2). Monitoring voor suboptimale werkzaamheid wordt aanbevolen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten het advies krijgen om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met telotristat.

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van telotristat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Xermelo wordt afgeraden tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of telotristat-ethyl en zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Patiënten mogen geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met telotristat.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen studies verricht naar het effect van telotristat op de vruchtbaarheid bij de mens. Telotristat had geen effect op de vruchtbaarheid in dieronderzoek (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Telotristat heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid kan optreden na toediening van telotristat (zie rubriek 4.8).

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen bij patiënten behandeld met telotristat waren buikpijn (26%), verhoging van gammaglutamyltransferase (11%) en vermoeidheid (10%). Ze waren meestal licht tot matig in intensiteit. De vaakst gemelde bijwerking die leidde tot stopzetting van telotristat, was buikpijn bij 7,1% van de patiënten (5/70).

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die gemeld werden in een gepoolde veiligheidsdataset van 70 patiënten met carcinoïdsyndroom die telotristat-ethyl 250 mg driemaal daags in combinatie met SSA-therapie kregen in placebogecontroleerde studies, worden vermeld in tabel 1. Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA-lichaamssysteem/orgaanklasse en volgens frequentie op basis van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1 – Bijwerkingen gemeld in klinische studies**

System/Orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn <sup>a</sup>	Opgezette buik, Constipatie, Flatulentie
Lever- en galaandoeningen	Gamma-glutamyltransferase verhoogd <sup>b</sup>	Alanine-aminotransferase verhoogd (ALAT), Aspartaat-aminotransferase verhoogd (ASAT), Alkalisch fosfatase in bloed verhoogd (AF)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Perifeer oedeem, Pyrexie

<sup>a</sup> Buikpijn (waaronder pijn in de boven- en onderbuik)

<sup>b</sup> Gamma-glutamyltransferase verhoogd (met inbegrip van voorkeurstermen gamma-glutamyltransferase verhoogd, gamma-glutamyltransferase en leverfunctietest abnormaal / leverenzymen verhoogd waaronder gamma-glutamyltransferase verhoogd).

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Stijging van leverenzymen*

Verhogingen van ALAT  $> 3x$  de bovengrens van de normaalwaarde (*upper limit of normal*, ULN) of AF  $> 2x$  ULN werden gemeld bij patiënten die met telotristat werden behandeld; de meeste gevallen werden gemeld bij gebruik van een hogere dosis (500 mg). Deze waren niet geassocieerd met gelijktijdige verhogingen van totaal serumbilirubine. De verhogingen waren grotendeels reversibel bij onderbreking van de behandeling of dosisverlaging of herstelden met behoud van de behandeling in dezelfde dosis. Voor de klinische aanpak van verhoogde leverenzymen, zie rubriek 4.4.

#### *Maag-darmstelselaandoeningen*

De vaakst gemelde bijwerking bij patiënten die telotristat-ethyl 250 mg driemaal daags kregen, was buikpijn (25,7%; 18/70) versus placebo (19,7%; 14/71). Opgezette buik werd gemeld bij 7,1% van de patiënten (5/70) die telotristat-ethyl 250 mg driemaal daags kregen, versus 4,2% in de placebogroep (3/71). Flatulentie werd gezien bij 5,7% (4/70) en 1,4% (1/71) van de patiënten in respectievelijk de

groep met telotristat-ethyl 250 mg en de placebogroep. De meeste bijwerkingen waren licht tot matig en beperkten de studiebehandeling niet.

Constipatie werd gemeld bij 5,7% van de patiënten (4/70) in de groep met telotristat-ethyl 250 mg en bij 4,2% van de patiënten (3/71) in de placebogroep. In de totale veiligheidspopulatie (239 patiënten) werd ernstige constipatie waargenomen bij 3 patiënten die behandeld werden met een hogere dosis (500 mg).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België : Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Eurostation II, Victor Hortaplein 40/40, B-1060 Brussel. Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)

E-mail : [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

Nederland : Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website : [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Er is beperkte klinische ervaring met overdosering van telotristat bij de mens. Maag-darmstelselstoornissen waaronder misselijkheid, diarree, buikpijn en braken werden gemeld bij gezonde personen die een enkelvoudige dosis van 1500 mg innamen in een fase 1-studie.

### Behandeling van overdosering

De behandeling van overdosering moet een algemene symptomatische behandeling omvatten.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: {nog niet toegewezen} ATC-code: {nog niet toegewezen}.

### Werkingsmechanisme

Zowel de prodrug (telotristat-ethyl) als zijn actieve metaboliet (telotristat) zijn remmers van L-tryptofaanhydroxylasen (TPH1 en TPH2, de snelheidsbeperkende stappen in de biosynthese van serotonine). Serotonine speelt een cruciale rol in de regulatie van verschillende belangrijke fysiologische processen, waaronder secretie, motiliteit, ontsteking en gevoel in het maag-darmkanaal, en wordt overdreven uitgescheiden bij patiënten met carcinoïdsyndroom. Via remming van perifere TPH1 vermindert telotristat de productie van serotonine, waardoor de symptomen geassocieerd met carcinoïdsyndroom afnemen.

### Farmacodynamische effecten

In fase 1-studies leidde toediening van telotristat-ethyl bij gezonde personen (dosisebereik: 100 mg eenmaal daags tot 500 mg driemaal daags) tot statistisch significante dalingen ten opzichte van de baseline van serotonine in volbloed en 5-hydroxyindolazijnzuur in 24-uurs urine (u5-HIAA) in vergelijking met placebo.

Bij patiënten met carcinoïdsyndroom resulteerde telotristat in dalingen van u5-HIAA (zie tabel 3 voor TELESTAR en de informatie gegeven voor TELECAST). In beide fase 3-studies werden statistisch significante dalingen van u5-HIAA waargenomen voor telotristat-ethyl 250 mg driemaal daags in vergelijking met placebo.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en de veiligheid van telotristat voor de behandeling van carcinoïdsyndroom bij patiënten met gemetastaseerde neuro-endocriene tumoren die SSA-therapie kregen, werd vastgesteld in een 12 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde, multicentrische fase

3-studie bij volwassen patiënten, die een 36 weken durende extensiestudie omvatte waarin alle patiënten werden behandeld met open-label telotristat (TELESTAR-studie).

In totaal 135 patiënten werden geëvalueerd voor werkzaamheid. De gemiddelde leeftijd was 64 jaar (bereik: 37 tot 88 jaar), 52% waren mannen en 90% was blank. Alle patiënten hadden goed gedifferentieerde gemetastaseerde neuro-endocriene tumoren en carcinoïdsyndroom. Ze kregen SSA-therapie en hadden  $\geq 4$  maal per dag stoelgang (BM).

De studie omvatte een 12 weken durende, dubbelblinde behandelingsperiode (*double-blind treatment*; DBT) waarin de patiënten initieel placebo (n = 45), telotristat-ethyl 250 mg (n = 45) of een hogere dosis (telotristat-ethyl 500 mg; n = 45) driemaal daags kregen. Tijdens de studie mochten de patiënten rescue-medicatie (kortwerkende SSA-therapie) en anti-diarreemiddelen gebruiken voor symptomatische verlichting, maar ze moesten een stabiele dosis langwerkende SSA-therapie gebruiken gedurende de hele duur van de DBT-periode. Xermelo werd ingenomen binnen de 15 minuten vóór of binnen 1 uur na voedsel.

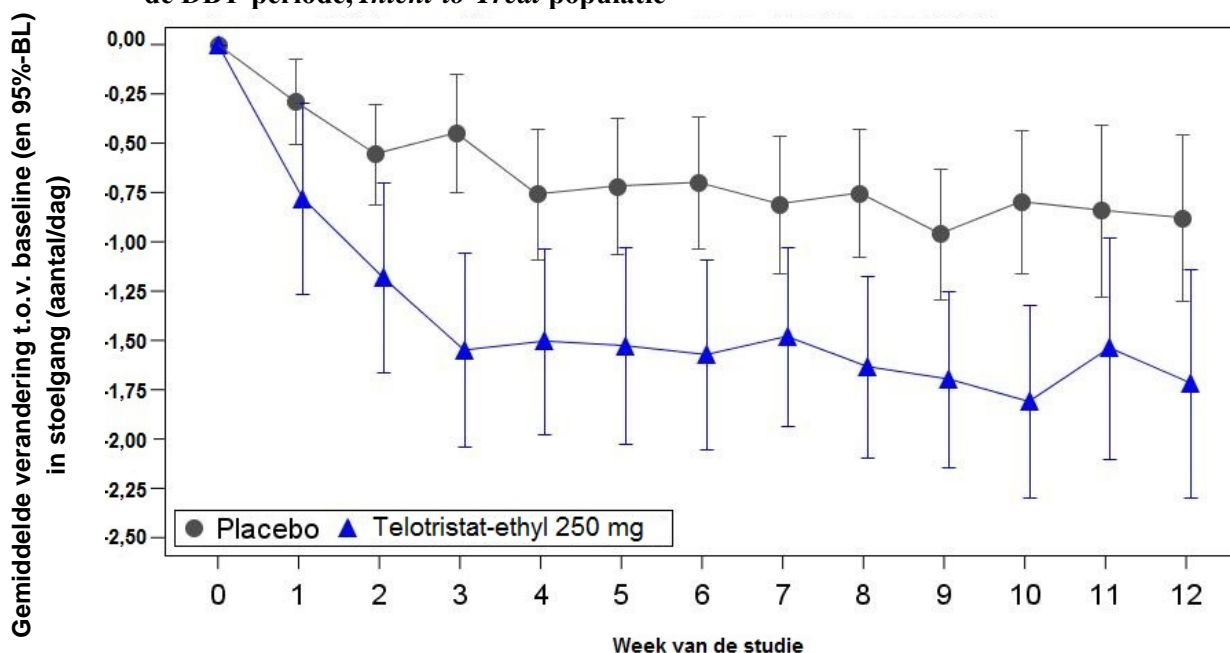
**Tabel 2: BM-respons (TELESTAR-studie)**

	Parameter	Placebo	Telotristat-ethyl 250 mg driemaal daags
<b>BM's/dag bij de baseline</b>	Aantal patiënten	45	45
	Baseline gemiddelde (SD)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
<b>Primair eindpunt: verandering t.o.v. baseline in BM's/dag, gemiddeld berekend over 12 weken</b>	Aantal patiënten	45	45
	Verandering, gemiddeld over 12 weken: gemiddelde (SD)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
<b>ANCOVA<sup>a</sup></b>	Vershil LS ( <i>Least Square</i> ) gemiddelde	---	-0,6
	97,5%-BL voor het verschil	---	-1,16, -0,06
	p-waarde	---	0,01
<b>Percentage patiënten met duurzame respons<sup>b</sup></b>	Aantal patiënten	45	45
	Responder, n (%)	9 (20,0)	20 (44,4) <sup>c</sup>
BM = bowel movement (stoelgang); SD = standaarddeviatie; BL = betrouwbaarheidslimieten.			
a. Covariantie-analyse met behandelingsgroep en stratificatie volgens urinair 5-HIAA-gehalte bij de randomisatie als vaste effecten en het aantal BM's bij baseline als vaste covariabele.			
b. Gedefinieerd als de proportie responders met $\geq 30\%$ afname van het dagelijks aantal BM's gedurende $\geq 50\%$ van de tijd tijdens de DBT-periode.			
c. $p=0,01$			

Wanneer het volledige effect van telotristat werd waargenomen (tijdens de laatste 6 weken van de DBT-periode), was de proportie responders met minstens 30% afname in BM 51% (23/45) in de groep met 250 mg versus 22% (10/45) in de placebogroep (*post-hoc* analyse).

In de 12 weken durende DBT-periode van de studie werd de gemiddelde wekelijkse afname van BM-frequentie met telotristat reeds waargenomen vanaf 3 weken, waarbij de grootste afname gebeurde tijdens de laatste 6 weken van de DBT-periode, in vergelijking met placebo (zie figuur 1).

**Figuur 1 – Gemiddelde verandering t.o.v. baseline in BM's volgens week van de studie tijdens de DBT-periode, Intent-to-Treat populatie**



N.B.: Deze figuur toont het aritmetisch gemiddelde en de 95%-betrouwbaarheidslimieten (BL) (gebaseerd op een normale benadering) van de verandering ten opzichte van baseline in het dagelijks aantal keer stoelgang (aantal/dag), gemiddeld per week.

De proporties van patiënten die ten opzichte van de baseline een afname in dagelijkse BM-frequentie (gemiddeld over 12 weken) meldden, waren:

- Patiënten met een gemiddelde afname van minstens 1 keer stoelgang per dag: 66,7% (telotristat-ethyl 250 mg) en 31,1% (placebo);
- Patiënten met een gemiddelde afname van minstens 1,5 keer stoelgang per dag: 46,7% (telotristat-ethyl 250 mg) en 20,0% (placebo);
- Patiënten met een gemiddelde afname van minstens 2 keer stoelgang per dag: 33,3% (telotristat-ethyl 250 mg) en 4,4% (placebo).

**Tabel 3: u5-HIAA-excretie bij de baseline en in week 12 (TELESTAR-studie)**

	Parameter	Placebo	Telotristat-ethyl 250 mg driemaal daags
<b>u5-HIAA-excretie (mg/24 uur) bij de baseline</b>	Aantal patiënten	44	42
	Baseline gemiddelde <sup>a</sup> (SD)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
<b>Procentuele verandering t.o.v. baseline in u5-HIAA-excretie (mg/24 uur) in week 12</b>	Aantal patiënten	28	32
	Procentuele verandering in week 12: Gemiddelde (SD)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
	Schatting van verschil tussen behandelingen (95%-BL) <sup>b</sup>	---	-53,4 <sup>c</sup> (-69,32, -38,79)

BL = betrouwbaarheidslimieten; SD = standaarddeviatie; u5-HIAA = urinair 5-hydroxyindolazijnzuur.

a. Baseline-gegevens gebaseerd op alle patiënten die over gegevens beschikten bij de baseline.

b. De statistische testen gebruikten een *blocked 2-sample Wilcoxon Rank Sum* statistiek (van Elteren test) gestratificeerd volgens de u5-HIAA-stratificatie bij de randomisatie. BL's waren gebaseerd op de *Hodges-Lehmann estimator* van het mediane gepaarde verschil.

c.  $p < 0,001$

Er was geen significant verschil tussen de behandelgroepen voor de eindpunten van flushes (opvliegers) en buikpijn.

Een *post-hoc* analyse toonde aan dat het gemiddeld aantal dagelijkse injecties van kortwerkende SSA gebruikt voor rescue-therapie over de 12 weken durende DBT-periode 0,3 en 0,7 was in respectievelijk de groep met telotristat-ethyl 250 mg en de placebogroep.

Een substudie gebaseerd op een vooraf gespecificeerd interview van de patiënt bij stopzetting van de studie, werd uitgevoerd om de relevantie en de klinische betekenis van de symptoomverbeteringen te evalueren bij 35 patiënten. De vragen werden gesteld aan geblindeerde deelnemers om de graad van verandering die ervaren werd tijdens de studie, verder te karakteriseren. Er waren 12 patiënten die “zeer tevreden” waren, en al deze patiënten kregen telotristat. De proporties patiënten die “zeer tevreden” waren, waren 0/9 (0%) onder placebo, 5/9 (56%) onder telotristat-ethyl 250 mg driemaal daags en 7/15 (47%) onder een hogere dosis van telotristat-ethyl.

In totaal 18 patiënten (13,2%) verlieten de studie vroegtijdig tijdens de 12 weken durende DBT-periode, 7 patiënten in de placebogroep, 3 in de groep met telotristat-ethyl 250 mg en 8 in de groep met hogere dosis. Aan het einde van de 12 weken durende DBT-periode startten 115 patiënten (85,2%) de 36 weken durende open-label extensieperiode, waarin bij alle patiënten de dosis stapsgewijs werd verhoogd naar een hogere dosis van telotristat-ethyl (500 mg) driemaal daags. De patiënten namen daarna deel aan een extensiestudie (TELEPATH) om de langetermijnveiligheid van telotristat te evalueren. In deze studie was de maximale blootstellingsduur meer dan 5 jaar.

In een fase 3-studie met vergelijkbare opzet (TELECAST) werden in totaal 76 patiënten geëvalueerd voor werkzaamheid. De gemiddelde leeftijd was 63 jaar (bereik: 35 tot 84 jaar), 55% waren mannen en 97% was blank.

Alle patiënten hadden een goed gedifferentieerde gemetastaseerde neuro-endocriene tumor met carcinoïdsyndroom. De meeste patiënten (92,1%) hadden minder dan 4 BM's per dag en alle behalve 9 werden behandeld met SSA-therapie.

Het primair eindpunt was de procentuele verandering ten opzichte van de baseline in u5-HIAA in week 12. De gemiddelde u5-HIAA-excretie bij de baseline was 69,1 mg/24 uur in de groep met 250 mg (n = 17) en 84,8 mg/24 uur in de placebogroep (n = 22). De procentuele verandering ten opzichte van de baseline in u5-HIAA-excretie in week 12 was +97,7% in de placebogroep versus -33,2% in de groep met 250 mg.

Het gemiddeld aantal dagelijkse BM's bij de baseline was 2,2 en 2,5 in respectievelijk de placebogroep (n = 25) en de groep met telotristat-ethyl 250 mg (n = 25). De verandering ten opzichte van de baseline in dagelijkse BM's gemiddeld berekend over 12 weken, was +0,1 en -0,5 in respectievelijk de placebogroep en de groep met 250 mg. Telotristat-ethyl 250 mg toonde aan dat de consistentie van de stoelgang, gemeten met de *Bristol Stool Form Scale*, verbeterd was vergeleken met placebo. Veertig percent van de patiënten (10/25) had een duurzame respons (zoals gedefinieerd in tabel 2) in de groep met telotristat-ethyl 250 mg, versus 0% in de placebogroep (0/26) (p=0,001).

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met telotristat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met carcinoïdsyndroom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van telotristat-ethyl en zijn actieve metaboliet werden gekarakteriseerd bij gezonde vrijwilligers en patiënten met carcinoïdsyndroom.

#### Absorptie



Na orale toediening aan gezonde vrijwilligers werd telotristat-ethyl snel geabsorbeerd en bijna volledig omgezet tot zijn actieve metaboliet. Piek-plasmawaarden van telotristat-ethyl werden bereikt in 0,53 tot 2,00 uur en van de actieve metaboliet in 1,50 tot 3,00 uur na orale toediening. Na toediening van een enkelvoudige dosis van 500 mg telotristat-ethyl (tweemaal de aanbevolen dosering) aan gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand waren de gemiddelde  $C_{max}$  en  $AUC_{0-inf}$  respectievelijk 4,4 ng/ml en 6,23 ng\*u/ml voor telotristat-ethyl. De gemiddelde  $C_{max}$  en  $AUC_{0-inf}$  waren respectievelijk 610 ng/ml en 2320 ng\*u/ml voor telotristat.

Bij patiënten met carcinoïdsyndroom die langwerkende SSA-therapie kregen, was er ook een snelle conversie van telotristat-ethyl tot zijn actieve metaboliet. Een hoge variabiliteit (% variatiecoëfficiënt (VC) bereik van 18% tot 99%) in de parameters van telotristat-ethyl en zijn actieve metaboliet werd waargenomen binnen de totale farmacokinetiek. De gemiddelde farmacokinetische parameters voor telotristat-ethyl en zijn actieve metaboliet bleken ongewijzigd te zijn tussen week 24 en week 48, wat het bereiken van *steady state* op of vóór week 24 suggereert.

#### Voedseleffect

In een studie naar het effect van voedsel resulteerde de toediening van telotristat-ethyl 500 mg met een vetrijke maaltijd in een hogere blootstelling aan de oorspronkelijke component ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-tlast}$  en  $AUC_{0-∞}$  respectievelijk 112%, 272% en 264% hoger in vergelijking met de nuchtere toestand) en zijn actieve metaboliet ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-tlast}$  en  $AUC_{0-∞}$  respectievelijk 47%, 32% en 33% hoger in vergelijking met de nuchtere toestand).

#### Distributie

Zowel telotristat-ethyl als zijn actieve metaboliet zijn > 99% gebonden aan humane plasma-eiwitten.

#### Biotransformatie

Na orale toediening ondergaat telotristat-ethyl hydrolyse via carboxylesterasen tot zijn actieve en majeure metaboliet. De enige metaboliet van telotristat (actieve metaboliet) die consistent > 10% van het totale geneesmiddel-gerelateerd materiaal in plasma uitmaakte, was zijn oxydatief gedecarboxyleerde, gedeamineerde, metaboliet, LP-951757. Systemische blootstelling aan LP-951757 was ongeveer 35% van de systemische blootstelling aan telotristat (actieve metaboliet) in de massa-balansstudie. LP-951757 was farmacologisch inactief ten opzichte van TPH1 *in vitro*.

#### Interacties

##### Cytochromen

##### CYP2B6

*In vitro* veroorzaakte telotristat (actieve metaboliet) een concentratieafhankelijke verhoging in CYP2B6-mRNA-niveau (> 2-voudige verhoging en > 20% van de positieve controle, met een maximaal waargenomen effect gelijkaardig aan de positieve controle), wat mogelijke inductie van CYP2B6 suggereert (zie rubriek 4.5).

##### CYP3A4

Voor telotristat-ethyl en zijn actieve metaboliet werd niet aangetoond dat ze CYP3A4-inducerend zijn bij systemisch relevante concentraties, gebaseerd op *in vitro* bevindingen. Het potentieel van telotristat-ethyl als inducerend voor CYP3A4 werd niet geëvalueerd bij concentraties die te verwachten zijn op het niveau van de darmen, omwille van zijn lage oplosbaarheid *in vitro*. *In vitro* remde telotristat-ethyl CYP3A4, wat een mogelijke interactie met CYP3A4-substraten suggereert.

Een *in vivo* uitgevoerde klinische geneesmiddel-geneesmiddelinteractiestudie met midazolam (een gevoelig CYP3A4-substraat) was, na toediening van meerdere doses van telotristat-ethyl, de systemische blootstelling aan gelijktijdig gebruikt midazolam significant gedaald (zie rubriek 4.5). Wanneer 3 mg midazolam oraal tegelijk werd toegediend na 5 dagen behandeling met telotristat-ethyl 500 mg driemaal daags (tweemaal de aanbevolen dosering), waren de gemiddelde  $C_{max}$  en  $AUC_{0-inf}$  voor midazolam afgenomen met respectievelijk 25% en 48%, vergeleken met toediening van midazolam alleen. De gemiddelde  $C_{max}$  en  $AUC_{0-inf}$  voor de actieve metaboliet, 1'-hydroxymidazolam, waren ook afgenomen, met respectievelijk 34% en 48%.

### Andere CYP's

Gebaseerd op *in vitro* bevindingen wordt geen klinisch relevante interactie verwacht met andere cytochromen P450.

### Carboxylesterases

*In vitro* had loperamide (CES2-remmer) een matig effect op het metabolisme van telotristat-ethyl, met een vermindering van de vorming van telotristat met < 30% (zie rubriek 4.5).

Telotristat-ethyl remde CES2 *in vitro* met een IC<sub>50</sub>-waarde van ongeveer 6,4 µM.

### Transporteiwitten

#### P-glycoproteïne (P-gp) en multidrugresistentie-geassocieerd proteïne 2 (MRP-2)

*In vitro* remde telotristat-ethyl P-gp, maar zijn actieve metaboliet remde P-gp niet bij klinisch relevante concentraties.

Telotristat-ethyl remde MRP2-gemedieerd transport (98% remming).

In een specifieke klinische geneesmiddel-geneesmiddelinteractiestudie waren de C<sub>max</sub> en de AUC van fexofenadine (een substraat van P-gp en van MRP-2) met 16% toegenomen wanneer een enkelvoudige dosis van 180 mg fexofenadine oraal tegelijk werd toegediend met telotristat-ethyl 500 mg driemaal daags (tweemaal de aanbevolen dosering) gedurende 5 dagen. Gebaseerd op de waargenomen kleine toename zijn klinische belangrijke interacties met substraten van P-gp en MRP-2 onwaarschijnlijk.

#### Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)

*In vitro* remde telotristat-ethyl BCRP (IC<sub>50</sub> = 20 µM), maar zijn actieve metaboliet telotristat vertoonde geen significante remming van BCRP-activiteit (IC<sub>50</sub> > 30 µM). Het potentieel voor geneesmiddelinteractie *in vivo* via remming van BCRP wordt als laag beschouwd.

### Andere transporteiwitten

Gebaseerd op *in vitro* bevindingen worden geen klinisch relevante interacties verwacht met andere transportereiwitten.

### Kortwerkend octreotide

Een studie die het effect van kortwerkend octreotide (3 dosissen van 200 µg elk met 8 uur tussentijd gegeven) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van Xermelo bij normale gezonde vrijwilligers onderzocht, toonde een afname van 83% en 81% van C<sub>max</sub> en AUC van respectievelijk telotristat-ethyl en telotristat (zie rubriek 4.5). Verminderde blootstelling werd niet waargenomen in een 12 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde, multicentrische klinische studie bij volwassen patiënten met carcinoïdsyndroom, die langwerkende SSA-therapie kregen.

### Eliminatie

Na een enkelvoudige orale dosis van 500 mg [<sup>14</sup>C]-telotristat-ethyl werd ongeveer 93% van de dosis teruggevonden. Het grootste deel werd geëlimineerd via de feces, en minder dan 1% via de urine.

De ogenschijnlijke halfwaardetijd van telotristat-ethyl bij normale gezonde vrijwilligers na een eenmalige orale dosis van 500 mg [<sup>14</sup>C]-telotristat-ethyl was ongeveer 0,6 uur en van zijn actieve metaboliet 5 uur. Na toediening van 500 mg driemaal daags was de ogenschijnlijke terminale halfwaardetijd ongeveer 11 uur.

### Lineariteit/non-lineariteit

Bij patiënten behandeld met 250 mg driemaal daags werd een lichte accumulatie van telotristat waargenomen met een mediane accumulatieverhouding gebaseerd op de AUC<sub>0-4u</sub> van 1,55 [minimum, 0,25; maximum, 5,00; n = 11; week 12], met een hoge intersubject variabiliteit (% VC = 72%). Bij patiënten behandeld met 500 mg driemaal daags (tweemaal de aanbevolen dosering) werd een mediane accumulatieverhouding gebaseerd op de AUC<sub>0-4u</sub> van 1,095 [minimum, 0,274; maximum, 11,46; n = 16; week 24] waargenomen, met een hoge intersubject variabiliteit (% VC = 141,8%). Gebaseerd op de hoge intersubject variabiliteit die werd waargenomen, kan accumulatie in een subset van patiënten met carcinoïdsyndroom niet worden uitgesloten.

## Speciale populaties

### *Ouderen*

De invloed van leeftijd op de farmacokinetiek van telotristat-ethyl en zijn actieve metaboliet is niet afdoende geëvalueerd. Er werden geen specifieke studies uitgevoerd binnen de oudere populatie.

### *Nierfunctiestoornissen*

De invloed van nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van telotristat-ethyl en zijn actieve metaboliet is niet afdoende geëvalueerd. Er werden geen specifieke studies uitgevoerd bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Er wordt niet verwacht dat nierfunctiestoornissen van invloed zijn op de klaring van de oorspronkelijke component of zijn actieve metaboliet, omdat telotristat-ethyl een lage renale eliminatie heeft na orale toediening (minder dan 1% van de dosis teruggevonden in de urine). Patiënten met een lichte en matige nierfunctiestoornis moeten met voorzichtigheid worden behandeld. Het gebruik van telotristat wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis gebaseerd op de beperkt beschikbare gegevens.

Telotristat werd niet onderzocht bij patiënten met nierfalen waarvoor dialyse nodig is.

### *Leverfunctiestoornissen*

In een studie in verband met leverfunctiestoornissen uitgevoerd met een enkelvoudige dosis van 500 mg, waren de blootstellingen aan de oorspronkelijke component en zijn actieve metaboliet (gebaseerd op  $AUC_{0-tlast}$ ) hoger bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (respectievelijk 2,3- en 2,4-maal) en bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (respectievelijk 3,2- en 3,5-maal) in vergelijking met gezonde personen. De toediening van een enkelvoudige dosis van 500 mg werd goed verdragen. Het gebruik van telotristat wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis omdat er geen gegevens beschikbaar zijn.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit. Een twee jaar durende studie in verband met de carcinogeniteit is aan de gang.

Bij ratten werd een daling in cerebraal serotonine (5-HT) waargenomen bij dosissen  $\geq 1000$  mg/kg/dag telotristat-etipraat per os. De cerebrale 5-HIAA-spiegels waren ongewijzigd bij alle dosissen van telotristat-ethyl die bestudeerd werden. Dit is ongeveer 14 keer de blootstelling bij de mens ( $AUC_{totaal}$ ) bij de maximale aanbevolen menselijke dosis (*maximum recommended human dose*, MRHD) van 750 mg/dag voor de actieve metaboliet LP-778902.

In een 26 weken durende studie naar de toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten werd een *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) van 50 mg/kg/dag vastgesteld. Dit is ongeveer 0,4 keer de blootstelling bij de mens ( $AUC_{totaal}$ ) bij de MRHD van 750 mg/dag voor de actieve metaboliet LP-778902. Bij dosissen van 200 en 500 mg/kg/dag werd degeneratie/necrose in de niet-glandulaire en glandulaire delen van de maag en/of toename van proteïnedruppels in de glandulaire delen waargenomen. De microscopische veranderingen in de gastro-intestinale tractus keerden om met een 4 weken durende herstelperiode. De relevantie van deze gastro-intestinale bevindingen voor de mens is onbekend.

Bij honden werden dalingen in cerebrale 5-HT- en 5-HIAA-spiegels waargenomen bij respectievelijk dosissen van 200 mg/kg/dag en 30 mg/kg/dag telotristat-etipraat per os. Dit is ongeveer 21 keer de blootstelling bij de mens ( $AUC_{totaal}$ ) bij de MRHD van 750 mg/dag voor de actieve metaboliet LP-778902. Er werd geen daling in cerebrale 5-HT- en 5-HIAA-spiegels waargenomen na intraveneuze toediening van de actieve metaboliet. De klinische betekenis van de daling in cerebraal 5-HIAA met of zonder een gelijktijdige daling in cerebraal 5-HT is onbekend.

In een 39 weken durende studie naar de toxiciteit bij herhaalde dosering bij honden werd een NOAEL van 300 mg/kg/dag vastgesteld. De klinische tekenen waren beperkt tot een toename van de frequentie van vloeibare ontlasting in alle dosissen. Dit is ongeveer 20 keer de blootstelling bij de mens ( $AUC_{\text{totaal}}$ ) bij de MRHD van 750 mg/dag voor de actieve metaboliet LP-778902.

Bij ratten waren er geen neveneffecten op mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid. Prenatale ontwikkeling bij ratten en konijnen werd beïnvloed door toegenomen prenatale sterfte (toegenomen vroege en late resorpties), terwijl er geen neveneffecten werden vastgesteld bij postnatale ontwikkeling bij ratten. De NOAEL voor de paternale/maternale/prenatale en postnatale toxiciteit is 500 mg/kg/dag bij ratten, wat overeenstemt met 3 tot 4 keer de geschatte blootstelling bij de mens ( $AUC_{0-24}$ ) voor de actieve metaboliet LP-778902 bij de MRHD. Bij konijnen is de NOAEL voor maternale en prenatale toxiciteit 125 mg/kg/dag, wat overeenstemt met 1,5 tot 4 keer de geschatte blootstelling bij de mens ( $AUC_{0-24}$ ) voor de actieve metaboliet LP-778902 bij de MRHD.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Watervrij lactose  
Hydroxypropylcellulose  
Natriumcroscarmellose  
Magnesiumstearaat  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

#### Filmomhulling

Polyvinylalcohol (gedeeltelijk gehydrolyseerd) (E1203)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Talk (E553b)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

36 maanden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakking van PVC/PCTFE/PVC/Al  
De blisterverpakkingen zijn verpakt in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten van 90 en 180 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frankrijk

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1224/001  
EU/1/17/1224/002

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: **18/09/2017**

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

**01/2018**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.