

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xermelo 250 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera sól hipurową estru etylowego telotristatu w ilości równoważnej 250 mg estru etylowego telotristatu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 168 mg laktozy (w postaci bezwodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe lub prawie białe, owalne tabletki powlekane (o długości około 17 mm i szerokości około 7,5 mm) z wytłoczonym oznakowaniem „T-E” po jednej stronie i „250” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xermelo jest wskazany do stosowania w leczeniu biegunki w przebiegu zespołu rakowiaka w skojarzeniu z analogami somatostatyny (SSA, ang. *somatostatin analogue*) u dorosłych, u których leczenie przy użyciu SSA nie zapewnia wystarczającego opanowania objawów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka zalecana wynosi 250 mg trzy razy na dobę.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna zwykle osiągnięta jest w ciągu 12 tygodni leczenia.

U pacjentów, którzy w tym okresie nie odpowiedzą na leczenie, zaleca się ponowną ocenę korzyści z dalszego stosowania produktu.

Ze względu na stwierdzoną dużą zmienność międzyosobniczą nie można wykluczyć, że u części pacjentów z zespołem rakowiaka może dojść do kumulacji produktu w organizmie. Nie zaleca się zatem przyjmowania większych dawek (patrz punkt 5.2).

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien przyjąć następną dawkę zgodnie z harmonogramem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku (od 65 lat)

Brak szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, którzy nie wymagają dializoterapii (patrz punkt 5.2). Jako środek zapobiegawczy, zaleca się monitorowanie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w kierunku objawów zmniejszonej tolerancji.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Xermelo u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagającą dializoterapii (eGFR < 15 mL/min, z koniecznością dializoterapii), ponieważ nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xermelo u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (chorzy w klasie A wg klasyfikacji Childa-Pugh) może być konieczne zmniejszenie dawkowania do 250 mg dwa razy na dobę zależnie od stopnia tolerancji. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (chorzy w klasie B wg klasyfikacji Childa-Pugh) może być konieczne zmniejszenie dawkowania do 250 mg raz na dobę zależnie od stopnia tolerancji. Nie zaleca się stosowania telotristatu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (chorzy w klasie C wg klasyfikacji Childa-Pugh) (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie telotristatu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu zespół rakowiaka.

Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt leczniczy Xermelo należy przyjmować podczas posiłku (patrz punkty 5.1 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wzrost aktywności enzymów wątrobowych

W badaniach klinicznych obserwowano wzrost aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8). Jeśli występują ku temu wskazania kliniczne, zaleca się oznaczenie aktywności enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia telotristatem oraz kontrolowanie tych parametrów w trakcie leczenia tym produktem. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ciągłą kontrolę pod kątem zdarzeń niepożądanych oraz pogorszenia wydolności wątroby.

U pacjentów, u których pojawią się objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby, należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych i w razie podejrzenia uszkodzenia wątroby, telotristat należy odstawić. Leczenia telotristatem nie należy wznawiać, chyba że stwierdzi się inną przyczynę uszkodzenia wątroby.

Zaparcia

Telotristat powoduje zmniejszenie częstości wypróżnień. Zaparcia stwierdzano u pacjentów przyjmujących większą dawkę (500 mg). Pacjentów należy kontrolować pod kątem objawów wskazujących na zaparcie. Jeśli pojawią się zaparcia, należy dokonać ponownej analizy stosowania telotristatu i innych przyjmowanych przez pacjenta leków, wpływających na motorykę jelit.

Zaburzenia depresyjne

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu, u pacjentów otrzymujących telotristat opisywano przypadki depresji, obniżonego nastroju i utraty zainteresowania dotychczas wykonywanymi czynnościami (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy poradzić, aby zgłaszali swojemu

lekarzowi wszelkie objawy depresji, obniżonego nastroju i utraty zainteresowania dotychczas wykonywanymi czynnościami.

Nietolerancja laktozy

Produkt leczniczy Xermelo zawiera jako substancję pomocniczą laktozę bezwodną. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Xermelo

Oktreotyd w postaci krótko działającej

Łączne stosowanie oktreotydu w postaci krótko działającej z produktem leczniczym Xermelo prowadziło do istotnego obniżenia ekspozycji ogólnoustrojowej na ester etylowy telotristatu i jego czynny metabolit — telotristat (patrz punkt 5.2). Jeśli konieczne jest leczenie oktreotydem w postaci krótko działającej w skojarzeniu z produktem leczniczym Xermelo, wówczas oktreotyd w postaci krótko działającej należy podawać co najmniej 30 minut po podaniu produktu leczniczego Xermelo.

Inhibitory karboksyloesterazy 2 (CES2, ang. carboxylesterase 2)

Loperamid hamuje metabolizm estru etylowego telotristatu przez CES2 a stężenie IC_{50} wynosi 5.2 μ M. (patrz punkt 5.2). W badaniach klinicznych III fazy telotristat standardowo kojarzono z loperamidem, nie obserwując przy tym żadnych odchyleń, budzących obawy o bezpieczeństwo.

Wpływ produktu leczniczego Xermelo na inne produkty lecznicze

Substraty izoenzymu CYP2B6

W badaniach *in vitro* telotristat indukował ekspresję izoenzymu CYP2B6 (patrz punkt 5.2). Stosowanie w skojarzeniu z produktem leczniczym Xermelo może prowadzić do obniżenia skuteczności produktów leczniczych będących substratami izoenzymu CYP2B6 (np. kwasu walproinowego, bupropionu, sertraliny) wskutek zmniejszenia ekspozycji ogólnoustrojowej na te substancje czynne. Zaleca się monitorowanie pod kątem suboptymalnej skuteczności.

Substraty izoenzymu CYP3A4

Stosowanie w skojarzeniu z produktem leczniczym Xermelo może prowadzić do obniżenia skuteczności produktów leczniczych będących substratami izoenzymu CYP3A4 (np. midazolamu, ewerolimusu, sunitynibu, symwastatyny, etynyloestradiolu, amlodypiny, cyklosporyny) wskutek zmniejszenia ekspozycji ogólnoustrojowej na te substancje czynne (patrz punkt 5.2). Zaleca się monitorowanie pod kątem suboptymalnej skuteczności.

Substraty karboksyloesterazy 2 (CES2)

Jednoczesne stosowanie produktu Xermelo może zmienić ekspozycje na produkty lecznicze, które są substratami CES2 (np. prasugrel, irynotekan, kapecytabina i flutamid) (patrz punkt 5.2). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy monitorować w celu wykrycia nieoptymalnej skuteczności i zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę

Kobietom zdolnym do zajścia w ciążę należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia telotristatem.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania telotristatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Xermelo w okresie ciąży oraz u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ester etylowy telotristatu i jego metabolit przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. W trakcie leczenia telotristatem pacjentki nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono żadnych badań nad wpływem telotristatu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach telotristat nie wywierał żadnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Telotristat wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu telotristatu może pojawić się uczucie zmęczenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych telotristatem były ból brzucha (26%), podwyższona aktywność gamma-glutamylotransferazy (11%) i uczucie zmęczenia (10%). Działania te miały ogólnie charakter łagodny do umiarkowanego. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym prowadzącym do odstawienia telotristatu był ból brzucha, który wystąpił u 7,1% pacjentów (5/70).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane stwierdzone w połączonym zbiorze danych dotyczących bezpieczeństwa uzyskanych u 70 pacjentów z zespołem rakowiaka otrzymujących ester etylowy telotristatu w dawce 250 mg trzy razy na dobę w skojarzeniu z SSA w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo wymieniono w tabeli 1. Działania niepożądane wymieniono w podziale na grupy układowo-narządowe wg klasyfikacji MedDRA, a w obrębie każdej z tych grup w podziale na następujące kategorie częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane wymieniono w kolejności od najpoważniejszych.

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych produktem Xermelo

Grupa układowo-narządowa	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszone łaknienie	
Zaburzenia psychiczne		Depresja, obniżenie nastroju	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha ^a , nudności	Wzdęcie brzucha Zaparcia Wzdęcie z oddawaniem gazów	Guz kałowy ^c , niedrożność jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Podwyższona aktywność gamma-glutamylotransferazy ^b	Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) Podwyższona aktywność aminotransferazy	

		asparaginianowej (AspAT) Podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Obrzęki obwodowe Gorączka	

^a Ból brzucha (w tym ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu)

^b Podwyższona aktywność gamma-glutamylotransferazy (określenie obejmujące preferowane określenia dla podwyższonej aktywności gamma-glutamylotransferazy, gamma-glutamylotransferazy oraz dla nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby / podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych, wśród których aktywność gamma-glutamylotransferazy była podwyższona).

^c Powstanie guza kałowego zaobserwowano jedynie w badaniu klinicznym gdzie podawano lek w dawce 500 mg trzy razy na dobę (podwójna zalecana dawka).

Opis wybranych działań niepożądanych

Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych

U pacjentów otrzymujących telotristat opisywano przypadki podwyższonej aktywności ALAT powyżej 3-krotności górnej granicy normy (GGN) lub podwyższonej aktywności ALP powyżej 2-krotności GGN, przy czym w większości przypadków miało to miejsce przy stosowaniu wyższej dawki (500 mg). Odchyleniom tym nie towarzyszyło podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy.

W większości przypadków podwyższone wartości wymienionych parametrów ulegały normalizacji w przypadku przerwania podawania lub obniżenia dawkowania tego produktu leczniczego, ale też w przypadku kontynuowania jego stosowania w niezmienionej dawce. Postępowanie kliniczne w przypadku podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych, patrz punkt 4.4.

Zaburzenia żołądka i jelit

Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym u pacjentów otrzymujących ester etylowy telotristatu w dawce 250 mg trzy razy na dobę był ból brzucha [25,7% (18/70); częstość występowania w grupie placebo — 19,7% (14/71)]. Wzdęcia brzucha zgłaszano u 7,1% pacjentów (5/70) otrzymujących ester etylowy telotristatu w dawce 250 mg trzy razy na dobę oraz u 4,2% w grupie placebo (3/71). Wzdęcia z oddawaniem gazów zgłaszano u 5,7% pacjentów (4/70) otrzymujących ester etylowy telotristatu w dawce 250 mg oraz u 1,4% (1/71) w grupie placebo. Większość zdarzeń cechowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem i nie ograniczała stosowania leczenia. Zaparcia zgłaszano u 5,7% pacjentów (4/70) w grupie otrzymującej ester etylowy telotristatu w dawce 250 mg oraz u 4,2% pacjentów (3/71) w grupie placebo. Ciężkie zaparcia stwierdzono u 3 pacjentów leczonych większą dawką (500 mg) w całkowitej populacji poddanej ocenie bezpieczeństwa (239 pacjentów).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenie kliniczne z przedawkowaniem telotristatu u ludzi jest ograniczone. U zdrowych uczestników badania I fazy, którzy przyjęli pojedynczą dawkę wynoszącą 1500 mg, wystąpiły zaburzenia żołądka i jelit w postaci nudności, biegunki, bólu brzucha i wymiotów.

Postępowanie

Leczenie przedawkowania powinno obejmować ogólne postępowanie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu, kod ATC: A16AX15

Mechanizm działania

Zarówno prolek (ester etylowy telotristatu), jak i jego czynny metabolit (telotristat) są inhibitorami hydroksylaz L-tryptofanu (TPH1 i TPH2 — enzymów katalizujących reakcje limitujące szybkość biosyntezy serotoniny). Serotonina odgrywa kluczową rolę w regulacji kilku istotnych procesów fizjologicznych przewodu pokarmowego, w tym jego czynności wydzielniczej i motoryki, procesów zapalnych oraz czynności czuciowej, i jest ona wydzielana w nadmiernych ilościach u pacjentów z zespołem rakowiaka. Poprzez hamowanie aktywności obwodowych enzymów TPH1 telotristat zmniejsza wytwarzanie serotoniny, łagodząc tym samym objawy związane z zespołem rakowiaka.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach I fazy podawanie estru etylowego telotristatu zdrowym osobom (w zakresie dawek od 100 mg raz na dobę do 500 mg trzy razy na dobę) prowadziło do statystycznie znaczącego zmniejszenia, w stosunku do wartości początkowych, stężenia serotoniny w krwi pełnej oraz stężenia kwasu 5-hydroksyindolooctowego (u5-HIAA) oznaczanego w 24-godzinnej zbiorce moczu w porównaniu z placebo.

U pacjentów z zespołem rakowiaka stosowanie telotristatu prowadziło do zmniejszenia stężenia u5-HIAA (patrz dane w tabeli 3 dotyczące badania TELESTAR oraz informacje o badaniu TELECAST). W obu wymienionych badaniach III fazy, w przypadku stosowania estru etylowego telotristatu w dawce 250 mg trzy razy na dobę stwierdzano statystycznie znaczące zmniejszenie stężenia u5-HIAA w porównaniu z placebo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania telotristatu w leczeniu zespołu rakowiaka u pacjentów z przerzutowymi nowotworami neuroendokrynnymi, którzy otrzymywali SSA, wykazano w 12-tygodniowym wielośrodkowym badaniu III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem pacjentów dorosłych, połączonego z 36-tygodniowym badaniem kontynuacyjnym, podczas którego wszyscy pacjenci otrzymywali telotristat w warunkach otwartej próby (badanie TELESTAR).

Ocenie skuteczności poddano łącznie 135 pacjentów. Średnia wieku wynosiła 64 lata (zakres — 37 do 88 lat), 52% stanowili mężczyźni, a 90% — osoby rasy białej. U wszystkich pacjentów obecny był dobrze zróżnicowany przerzutowy nowotwór neuroendokrynni i zespół rakowiaka. Wszyscy pacjenci otrzymywali SSA i oddawali ≥ 4 stolce w ciągu doby.

Badanie obejmowało 12-tygodniowy okres leczenia w warunkach podwójnie ślepej próby (okres DBT, ang. double-blind treatment), podczas którego pacjenci początkowo otrzymywali trzy razy na dobę: placebo (n = 45), ester etylowy telotristatu w dawce 250 mg (n = 45) albo w większej dawce (500 mg) (n = 45). Podczas badania pacjenci mogli stosować lek ratunkowy (którym był krótko

działający produkt SSA) oraz leki przeciwbiegunkowe w celu złagodzenia objawów, jednak musieli przez cały okres DBT przyjmować też długo działający produkt SSA w ustabilizowanej dawce. Produkt leczniczy Xermelo przyjmowany był w ciągu 15 minut przed posiłkiem albo w ciągu godziny po posiłku.

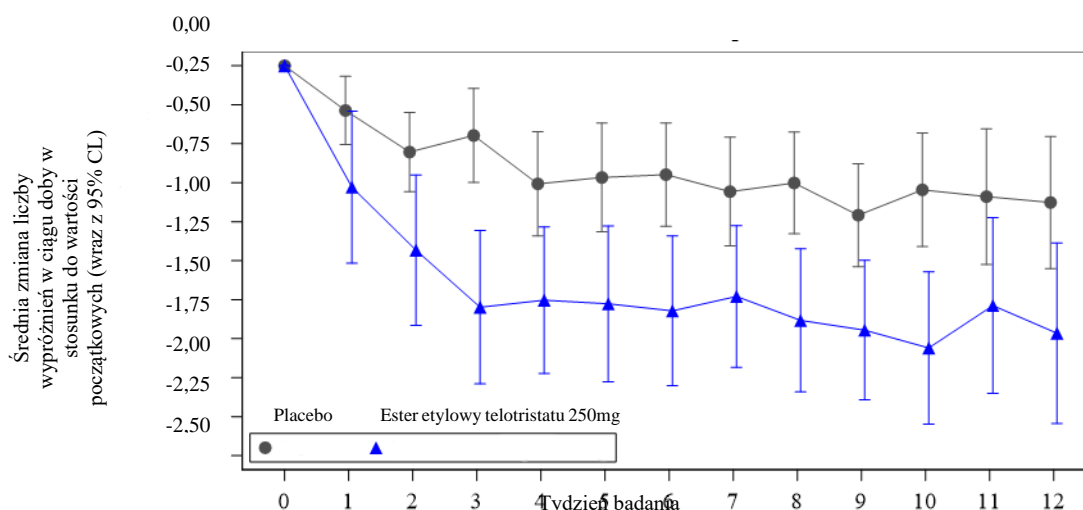
Tabela 2. Wpływ na liczbę wypróżnień (badanie TELESTAR)

	Parametr	Placebo	Ester etylowy telotristatu 250 mg trzy razy na dobę
Początkowa liczba wypróżnień w ciągu doby	Liczba pacjentów	45	45
	Początkowa wartość średnia (SD)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
Główny punkt końcowy: zmiana liczby wypróżnień w ciągu doby w stosunku do wartości początkowych, uśredniona dla okresu 12 tygodni	Liczba pacjentów	45	45
	Zmiana uśredniona dla okresu 12 tygodni: średnia (SD)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
ANCOVA^a	Średnia różnica wyliczona metodą najmniejszych kwadratów	---	-0,6
	97,5% CL dla stwierdzonej różnicy	---	-1,16, -0,06
	P	---	0,01
Odsetek pacjentów z trwałą odpowiedzią^b	Liczba pacjentów	45	45
	Pacjenci reagujący na leczenie, n (%)	9 (20,0)	20 (44,4) ^c
CL — granice przedziału ufności; SD — odchylenie standardowe.			
a. Analiza kowariancji, w której za stałe efekty przyjęto badaną grupę i warstwy wyróżnione ze względu na stężenie 5-HIAA w moczu przy randomizacji, a za stałą współmienną — początkową liczbę wypróżnień.			
b. Odsetek pacjentów reagujących na leczenie, u których w $\geq 50\%$ czasu trwania okresu DBT liczba wypróżnień w ciągu doby była obniżona o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości początkowej.			
c. $p = 0,01$			

Kiedy obserwowano pełny skutek działania telotristatu (podczas ostatnich 6 tygodni okresu DBT), odsetek pacjentów reagujących na leczenie z co najmniej 30% obniżeniem liczby wypróżnień wyniósł 51% (23/45) w grupie otrzymującej dawkę 250 mg i 22% (10/45) w grupie otrzymującej placebo (analiza *post hoc*).

W 12-tygodniowym okresie DBT omawianego badania uśrednione dla okresu tygodnia obniżenie liczby wypróżnień w przypadku stosowania telotristatu stwierdzano już w 3. tygodniu leczenia, przy czym największe obniżenie liczby wypróżnień stwierdzono w ciągu ostatnich 6 tygodni okresu DBT w porównaniu z placebo (patrz rycina 1).

Rycina 1. Średnia zmiana liczby wypróżnień w ciągu doby w stosunku do wartości początkowych w poszczególnych tygodniach badania w okresie DBT — dane dla populacji ITT



Uwaga: Na rycinie przedstawiono wykresy obrazujące średnią arytmetyczną wraz z wartościami granicznymi 95% przedziału ufności (95% CL) zmiany uśrednionej dla każdego tygodnia liczby wypróżnień w ciągu doby w stosunku do wartości początkowych.

Odsetki pacjentów zgłaszających zmniejszenie, w porównaniu do wartości początkowej, liczby wypróżnień w ciągu doby (uśrednionych dla okresu 12 tygodni) wynosiły:

- pacjenci ze zmniejszeniem o co najmniej 1 wypróżnienie w ciągu doby: 66,7% (ester etylowy telotristatu w dawce 250 mg) i 31,1% (placebo);
- pacjenci ze zmniejszeniem o co najmniej 1,5 wypróżnienia w ciągu doby: 46,7% (ester etylowy telotristatu w dawce 250 mg) i 20,0 % (placebo);
- pacjenci ze zmniejszeniem o co najmniej 2 wypróżnienia w ciągu doby: 33,3% (ester etylowy telotristatu w dawce 250 mg) i 4,4 % (placebo).

Tabela 3. Wydalanie u5-HIAA w punkcie początkowym badania i w 12. tygodniu badania (badanie TELESTAR)

	Parametr	Placebo	Ester etylowy telotristatu 250 mg trzy razy na dobę
Wydalanie u5-HIAA (mg/24 h) w punkcie początkowym badania	Liczba pacjentów	44	42
	Początkowa wartość średnia ^a (SD)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
Procentowa zmiana wydalania u5-HIAA (mg/24 h) od punktu początkowego badania do 12. tygodnia badania	Liczba pacjentów	28	32
	Procentowa zmiana w 12. tygodniu badania: średnia (SD)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
	Szacunkowa różnica działania leczniczego (95% CL) ^b	---	-53,4 ^c (-69,32, -38.79)

CL — granice przedziału ufności; SD — odchylenie standardowe; u5-HIAA — kwas 5-hydroksyindoloctowy w moczu.

- Dane początkowe pochodzą od wszystkich pacjentów, u których w punkcie początkowym badania zebrano dane.
- W testach statystycznych wykorzystano statystykę testu kolejności par Wilcozona w układzie zblokowanym dla dwóch prób (test van Elterena) ze stratyfikacją ze względu na poziom u5-HIAA przy randomizacji. Wartości CL wyliczono na podstawie estymatora Hodgesa-Lehmana mediany sparowanej różnicy.
- $p < 0,001$

Nie stwierdzono znamiennej różnicy między badanymi grupami pod względem punktów końcowych obejmujących napady zaczerwienienia twarzy i ból brzucha.

W analizie *post hoc* wykazano, że przeciętna liczba wykonanych codziennie wstrzyknięć krótko działającej postaci analogu somatostatyny używanego jako lek ratunkowy w czasie 12-tygodniowego okresu DBT wyniosła 0,3 w grupie leczonej estrem etylowym telotristatu w dawce 250 mg i 0,7 w grupie otrzymującej placebo.

Przeprowadzono też wcześniej zaplanowane badanie uzupełniające polegające na przeprowadzeniu wywiadu z pacjentami kończącymi udział w badaniu głównym i mające na celu ocenę istotności i klinicznego znaczenia poprawy w zakresie występujących objawów u 35 pacjentów. Pacjentom objętym zaślepieniem zadano pytania w celu dokładniejszego scharakteryzowania stopnia zmian zaobserwowanych podczas udziału w badaniu. Łącznie „bardzo zadowolonych” było 12 pacjentów, przy czym wszyscy oni otrzymywali telotristat. Rozkład odsetkowy pacjentów „bardzo zadowolonych” przedstawiał się następująco: 0/9 (0%) w grupie placebo, 5/9 (56%) w grupie otrzymującej ester etylowy telotristatu w dawce 250 mg trzy razy na dobę i 7/15 (47%) w grupie otrzymującej większą dawkę estru etylowego telotristatu.

Udział w badaniu w okresie DBT przerwało łącznie 18 (13,2%) pacjentów, w tym 7 z grupy placebo, 3 z grupy otrzymującej ester etylowy telotristatu w dawce 250 mg i 8 z grupy otrzymującej większą dawkę. Z chwilą ukończenia udziału w 12-tygodniowym okresie DBT 115 (85,2%) pacjentów rozpoczęło udział w 36-tygodniowym otwartym okresie przedłużenia badania, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali ester etylowy telotristatu w większej dawce (500 mg) trzy razy na dobę.

W badaniu III fazy o podobnej konstrukcji (badanie TELECAST) ocenie skuteczności poddano łącznie 76 pacjentów. Średnia wieku wynosiła 63 lata (zakres — 35 do 84 lat), 55% stanowili mężczyźni, a 97% — osoby rasy białej.

U wszystkich pacjentów obecny był dobrze zróżnicowany przerzutowy nowotwór neuroendokryny i zespół rakowiaka. Większość pacjentów (92,1%) notowała mniej niż 4 wypróżnienia w ciągu doby i wszyscy z wyjątkiem 9 pacjentów leczeni byli analogami somatostatyny.

Głównym punktem końcowym badania była procentowa zmiana poziomu wydalania u5-HIAA w okresie od punktu początkowego badania do 12. tygodnia badania. Średni poziom wydalania u5-HIAA w punkcie początkowym badania wynosił 69,1 mg/24 h w grupie otrzymującej dawkę 250 mg (n = 17) i 84,8 mg/24 h w grupie placebo (n = 22). Procentowa zmiana poziomu wydalania u5-HIAA w okresie od punktu początkowego badania do 12. tygodnia badania wyniosła +97,7% w grupie placebo i -33,2% w grupie otrzymującej dawkę 250 mg.

Średnia liczba wypróżnień w ciągu doby w punkcie początkowym badania wynosiła 2,2 w grupie placebo (n = 25) i 2,5 w grupie otrzymującej dawkę 250 mg (n = 25). Zmiana liczby wypróżnień w ciągu doby w stosunku do wartości początkowych uśredniona dla okresu 12 tygodni wyniosła +0,1 w grupie placebo i -0,5 w grupie otrzymującej dawkę 250 mg. W przypadku stosowania estru etylowego telotristatu w dawce 250 mg — w porównaniu z placebo — stwierdzono poprawę konsystencji stolca ocenianej na bristolskiej skali uformowania stolca - Bristol Stool Form Scale. Trwałą odpowiedź (zdefiniowaną w tabeli 2) stwierdzono u 40% (10/25) pacjentów z grupy otrzymującej ester etylowy telotristatu w dawce 250 mg i u 0% (0/26) pacjentów z grupy placebo (p = 0,001).

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i tolerancja estru etylowego telotristatu zostały oceniane w dodatkowym (nierandomizowanym), wielośrodkowym, długoterminowym, otwartym badaniu kontynuacyjnym. Do udziału w badaniu przez co najmniej 84 tygodnie leczenia byli uprawnieni pacjenci uczestniczący wcześniej w dowolnej fazie 2 lub 3 badań produktu Xermelo w zespole rakowiaka, przy zastosowaniu takiej samej dawki i schematu leczenia jak określono w ich pierwotnym badaniu. Nie odnotowano nowych znaczących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Drugim celem tego badania była ocena zmian w jakości życia pacjentów (QOL) do 84. tygodnia trwania leczenia. Jakości życia pacjentów (QOL) była zasadniczo stabilna w okresie trwania badania.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań telotristatu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zespołu rakowiaka (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę estru etylowego telotristatu i jego metabolitu czynnego scharakteryzowano u zdrowych ochotników oraz chorych na zespół rakowiaka.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym zdrowym ochotnikom ester etylowy telotristatu szybko się wchłaniał i prawie całkowicie ulegał przemianie do metabolitu czynnego. Ester etylowy telotristatu osiągał maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 0,53–2,00 h od podania doustnego, a jego metabolit czynny — w ciągu 1,50–3,00 h. Po podaniu na czczo zdrowym ochotnikom estru etylowego telotristatu w dawce jednorazowej wynoszącej 500 mg (co stanowi dwukrotność dawki zalecanej) średnie wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ wyniosły, dla estru etylowego telotristatu, odpowiednio 4,4 ng/ml i 6,23 ng•h/ml. Z kolei dla telotristatu średnie wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ wyniosły odpowiednio 610 ng/ml i 2320 ng•h/ml.

U pacjentów z zespołem rakowiaka leczonych długo działającymi produktami analogów somatostatyny dochodzi do szybkiej przemiany estru etylowego telotristatu do jego metabolitu czynnego. Stwierdzono dużą zmienność (%CV w zakresie od 18% do 99%) parametrów farmakokinetycznych estru etylowego telotristatu i jego metabolitu czynnego. W okresie od 24. do 48. tygodnia leczenia średnie wartości parametrów farmakokinetycznych estru etylowego telotristatu i jego metabolitu czynnego wydawały się nie ulegać zmianie, co sugeruje osiągnięcie stanu stacjonarnego w 24. tygodniu lub wcześniej.

Wpływ pokarmu

W badaniu oceniającym wpływ pokarmu podawanie estru etylowego telotristatu w dawce 500 mg z wysokotłuszczowym posiłkiem prowadziło do wyższego poziomu ekspozycji na związek macierzysty (C_{max} , $AUC_{0-tlast}$ i $AUC_{0-\infty}$ wynoszące odpowiednio 112%, 272% i 264% więcej niż analogiczne wartości w stanie na czczo) i jego metabolit czynny (C_{max} , $AUC_{0-tlast}$ i $AUC_{0-\infty}$ wynoszące odpowiednio 47%, 32% i 33% więcej niż analogiczne wartości w stanie na czczo).

Dystrybucja

Zarówno ester etylowy telotristatu, jak i jego metabolit czynny wiążą się w >99% z białkami osocza.

Metabolizm

Po podaniu doustnym ester etylowy telotristatu ulega pod wpływem karboksyloesteraz hydrolizie do swojego metabolitu czynnego, który jest jednocześnie głównym metabolitem tego związku. Jedynym metabolitem telotristatu (metabolitu czynnego) stanowiącym w sposób konsekwentny >10% całości materiału w osoczu mającego związek z omawianym lekiem był jego utleniony, zdekarboksylowany i zdeaminowany metabolit — LP-951757. W badaniu równowagi masowej poziom ekspozycji ogólnoustrojowej na LP-951757 stanowił około 35% poziomu ekspozycji ogólnoustrojowej na telotristat (metabolit czynny). W badaniach *in vitro* LP-951757 nie wykazywał aktywności farmakologicznej wobec TPH1.

Interakcje

Cytochromy

CYP2B6

W badaniach *in vitro* telotristat (metabolit czynny) powodował zależny od stężenia wzrost poziomu mRNA kodującego izoenzym CYP2B6 (>2-krotny wzrost i >20% kontroli dodatniej, z maksymalnym zaobserwowanym efektem zbliżonym do kontroli dodatniej), co wskazuje możliwą indukcję tego izoenzymu (patrz punkt 4.5).

CYP3A4

Na podstawie wyników badań *in vitro* nie stwierdzono, aby ester etylowy telotristatu i jego metabolit czynny indukowały izoenzym CYP3A4 w stężeniach istotnych ogólnoustrojowo. Potencjalnych właściwości indukujących izoenzym CYP3A4, jakie mogłyby wykazywać ester etylowy telotristatu, nie oceniano przy stężeniach spodziewanych w jelitach, gdyż związek ten w warunkach *in vitro* cechuje się niską rozpuszczalnością.

W badaniach *in vitro* wykazano, że ester etylowy telotristatu wchodzi w interakcję allosteryczną z CYP3A4, czego skutkiem jest zmniejszona konwersja midazolamu do 1'-OH-MDZ i zwiększona konwersja do 4-OH-MDZ.

W prowadzonym *in vivo* badaniu klinicznym interakcji międzylekowych z midazolamem (który jest wrażliwym substratem izoenzymu CYP3A4), w wyniku podawania estru etylowego telotristatu w dawkach wielokrotnych stwierdzono znamienne obniżenie ekspozycji ogólnoustrojowej na równocześnie podawany midazolam (patrz punkt 4.5). Kiedy doustnie podano 3 mg midazolamu po 5-dniowym okresie leczenia estrem etylowym telotristatu w dawce 500 mg trzy razy na dobę (dwukrotność dawki zalecanej), stwierdzono obniżenie średnich wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ o odpowiednio 25% i 48% wobec wartości stwierdzanych przy podaniu midazolamu w monoterapii. Stwierdzono ponadto obniżenie średnich wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ o odpowiednio 34% i 48% dla metabolitu czynnego — 1'-hydroksymidazolamu.

Inne izoenzymy cytochromu P450

W oparciu o wyniki badań *in vitro* nie należy spodziewać się żadnych klinicznie istotnych interakcji z innymi izoenzymami cytochromu P450.

Karboksyloesterazy

Loperamid hamuje metabolizm estru etylowego telotristatu przez CES2 a stężenie IC_{50} wynosi 5.2 μM . (patrz punkt 4.5).

W badaniach *in vitro* ester etylowy telotristatu hamował aktywność CES2 przy wartości IC_{50} wynoszącej około 0,56 μM .

Białka transportowe

Glikoproteina P (P-gp) oraz białko związane z opornością wielolekową typu 2 (MRP-2)

W badaniach *in vitro* ester etylowy telotristatu w stężeniach klinicznie istotnych hamował aktywność białka P-gp, podczas gdy jego metabolit nie wykazywał takiego działania.

Ester etylowy telotristatu hamował transport pośredniczony przez białko MRP-2 (hamowanie na poziomie 98%).

W jednym konkretnym badaniu klinicznym interakcji lekowych stwierdzono wzrost o 16% wartości C_{max} i AUC feksofenadyny (będącej substratem białek P-gp i MRP-2), kiedy pojedynczą dawkę 180 mg feksofenadyny podano doustnie z estrem etylowym telotristatem w dawce 500 mg trzy razy na dobę (dwukrotność dawki zalecanej) przez 5 dni. W oparciu o zaobserwowany niewielki wzrost wartości wspomnianych parametrów stwierdzono małe prawdopodobieństwo występowania istotnych klinicznie interakcji z substratami białek P-gp i MRP-2.

Białko oporności raka piersi (BCRP)

W badaniach *in vitro* ester etylowy telotristatu hamował aktywność białka BCRP ($IC_{50} = 20 \mu M$), natomiast jego metabolit czynny nie powodował istotniejszego zahamowania aktywności tego białka ($IC_{50} > 30 \mu M$). Możliwość wchodzenia w warunkach *in vivo* w interakcje międzylekowe w mechanizmie hamowania aktywności białka BCRP uważa się za niewielką.

Inne białka transportowe

W oparciu o wyniki badań *in vitro* nie należy spodziewać się żadnych klinicznie istotnych interakcji z innymi białkami transportowymi.

Oktreotyd w postaci krótko działającej

W badaniu oceniającym wpływ oktreotydu w postaci krótko działającej (3 dawki po 200 mikrogramów podane w odstępie 8 godzin) na farmakokinetykę produktu leczniczego Xermelo podanego w dawce jednorazowej zdrowym ochotnikom stwierdzono spadek o odpowiednio 83%

i 81% wartości C_{max} i AUC estru etylowego telotristatu i samego telotristatu (patrz punkt 4.5). Obniżonej ekspozycji nie obserwowano w 12-tygodniowym wieloośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem pacjentów z zespołem rakowiaka leczonych długo działającymi produktami analogów somatostatyny.

Zależności farmakokinetyczne / farmakodynamiczne

Produkty zmniejszające wydzielanie soku żołądkowego

Równoczesne stosowanie telotristatu (Xermelo, sól hipurowa estru etylowego telotristatu) z produktami zmniejszającymi wydzielanie soku żołądkowego (omeprazol i famotydyna) wykazało, że wartość AUC estru etylowego telotristatu zwiększyła się 2-3-krotnie, podczas gdy wartość AUC czynnego metabolitu (telotristat) nie uległo zmianie. Ponieważ telotristat etylowy jest szybko przekształcany w jego czynny metabolit, który jest > 25 razy bardziej aktywny niż ester etylowy telotristatu, nie jest wymagane dostosowanie dawki podczas stosowania produktu Xermelo z produktami zmniejszającymi wydzielanie soku żołądkowego.

Eliminacja

Po jednorazowym podaniu doustnym estru etylowego ^{14}C -telotristatu w dawce 500 mg odzyskano około 93% podanej dawki. Podana dawka w większości została wydalona z kałem.

Po podaniu doustnym estru etylowego telotristatu i telotristatu eliminacja przez nerki była mała (odzyskano z moczu mniej niż 1% dawki).

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 250 mg estru etylowego telotristatu zdrowym ochotnikom stężenia estru etylowego telotristatu w moczu były bliskie lub poniżej granicy oznaczalności (<0,1 ng/mL). Klirens nerkowy telotristatu wynosił 0,126 L/h.

Pozorny okres półtrwania telotristatu etylu u zdrowych ochotników po jednorazowym podaniu doustnym estru etylowego ^{14}C -telotristatu w dawce 500 mg wyniósł 0,6 godziny, a pozorny okres półtrwania jego metabolitu czynnego — 5 godzin. Po podaniu dawki 500 mg trzy razy na dobę pozorny okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji wyniósł około 11 godzin.

Liniiowość lub nieliniiowość

U pacjentów leczonych dawką 250 mg trzy razy na dobę stwierdzano nieznaczne kumulowanie się telotristatu w organizmie, z medianą współczynnika kumulacji wyliczoną na podstawie wartości AUC_{0-4h} wynoszącą 1,55 (minimum — 0,25; maksimum — 5,00; n = 11; 12. tydzień leczenia) i cechującą się dużą zmiennością międzyosobniczą (%CV = 72%). U pacjentów leczonych dawką 500 mg trzy razy na dobę (dwukrotność dawki zalecanej) mediana współczynnika kumulacji wyliczona na podstawie wartości AUC_{0-4h} wyniosła 1,095 (minimum — 0,274; maksimum — 11,46; n = 16; 24. tydzień leczenia) i cechowała się dużą zmiennością międzyosobniczą (%CV = 141,8 %). Ze względu na stwierdzoną dużą zmienność międzyosobniczą nie można wykluczyć, że u części pacjentów z CS dojdzie do kumulacji leku w organizmie.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ wieku na farmakokinetykę estru etylowego telotristatu i jego metabolitu czynnego nie został w sposób jednoznaczny oceniony. Nie przeprowadzono żadnego specjalnego badania u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badanie kliniczne mające na celu ocenę wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę pojedynczej dawki estru etylowego telotristatu 250 mg. Do badania włączono ośmiu uczestników z ciężkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek niewymagających dializoterapii [eGFR \leq 33 mL/min w badaniu przesiewowym i \leq 40 mL/min w dniu przed podaniem dawki] oraz ośmiu uczestników zdrowych lub z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek [eGFR \geq 88 mL/min w badaniu przesiewowym i \geq 83 mL/min w dniu przed podaniem dawki].

U uczestników z ciężkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaobserwowano wzrost (1,3-krotny) ekspozycji szczytowej C_{max} estru etylowego telotristatu oraz zwiększoną (<1,52-krotnie)

ekspozycję w osoczu (AUC) oraz C_{max} czynnego metabolitu telotristatu, w porównaniu do uczestników zdrowych lub z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

Zmienność głównych parametrów osocza LP-778902 PK była wyższa u uczestników z ciężkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, gdzie zakres CV% wynosił odpowiednio od 53,3% w przypadku C_{max} do 77,3% w przypadku AUC, w porównaniu do 45,4% w przypadku C_{max} i 39,7% w przypadku AUC u uczestników zdrowych lub z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

Uczestnicy z ciężkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek dobrze tolerowali podanie pojedynczej dawki 250 mg.

Podsumowując, w przypadku ciężkich lub umiarkowanych zaburzeń czynności nerek nie stwierdzono znaczących klinicznie zmian w profilu PK lub bezpieczeństwie stosowania estru etylowego telotristatu i jego metabolitu telotristatu. Dlatego zmiana dawkowania nie wydaje się być konieczna u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, którzy nie wymagają dializoterapii. Ze względu na dużą zaobserwowaną zmienność, jako środek zapobiegawczy zaleca się monitorowanie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w kierunku objawów zmniejszonej tolerancji.

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializoterapii (eGFR < 15 mL/min/1,73 m², z koniecznością dializoterapii).

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu z udziałem pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i zdrowych osób ekspozycja na związek macierzysty i jego aktywny metabolit (określana na podstawie wartości AUC_{0-last}) po jednorazowym podaniu dawki 500 mg była większa u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (o odpowiednio 2,3- i 2,4-krotnie) i u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (o odpowiednio 3,2- i 3,5-krotnie) w porównaniu ze zdrowymi osobami. Podanie dawki jednorazowej 500 mg było dobrze tolerowane. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (chorzy w klasie A i B wg klasyfikacji Childa-Pugh) może być konieczne zmniejszenie dawki w zależności od tolerancji (patrz punkt 4.2).

Przeprowadzono kolejne badanie z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i zdrowych osób. Po jednorazowym podaniu dawki 250 mg ekspozycja na związek macierzysty (AUC_t i C_{max}) wzrosła odpowiednio 317,0% i 529,5%, także ekspozycja na aktywny metabolit (AUC_t, AUC_{inf} i C_{max}) wzrosła odpowiednio 497%, 500% i 217% u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Ponadto wydłużył się okres półtrwania aktywnego metabolitu, średni okres półtrwania wynosił 16,0 godzin u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do 5,47 godzin u osób zdrowych. W oparciu o te wyniki nie zaleca się stosowania estru etylowego telotristatu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugh) (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjału rakotwórczego, toksycznego wpływu na rozród i rozwój, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

U szczurów obserwowano spadek stężenia serotoniny (5-HT) w mózgu przy dawkach soli hipurowej estru etylowego telotristatu wynoszących ≥ 1000 mg/kg mc. na dobę, podawanych doustnie. Przy wszystkich badanych dawkach estru etylowego telotristatu stężenie 5-HIAA w mózgu pozostawało bez zmian. Zastosowany tu poziom ekspozycji odpowiada w przybliżeniu 14-krotności poziomu ekspozycji u ludzi (AUC całkowite) przy maksymalnej dawce zalecanej u ludzi (MRHD) wynoszącej 750 mg/dobę dla metabolitu czynnego LP-778902.

W przeprowadzonym na szczurach 26-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym ustalono dawkę NOAEL (dawkę maksymalną, przy której nie stwierdzano jeszcze żadnych

uchwytnych przejawów niekorzystnego wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy) na poziomie 50 mg/kg mc. na dobę. Dawka ta odpowiada w przybliżeniu 0,4-krotności poziomu ekspozycji u ludzi (AUC całkowite) przy MRHD wynoszącej 750 mg/dobę dla metabolitu czynnego LP-778902. Przy dawkach wynoszących 200 i 500 mg/kg mc. na dobę obserwowano zmiany zwyrodnieniowo-martwicze w częściach niegruczołowych i (lub) gruczołowych żołądka i (lub) zwiększone odkładanie się kropli białek w częściach gruczołowych. Wymienione zmiany mikroskopowe w przewodzie pokarmowym ustępowały podczas 4-tygodniowego okresu rekonwalescencji. Nie wiadomo, jakie znaczenie dla ludzi mają opisane powyżej zmiany w przewodzie pokarmowym.

U psów obserwowano spadek stężenia 5-HT i 5-HIAA w mózgu przy dawkach soli hipurowej estru etylowego telotristatu wynoszących odpowiednio 200 mg/kg mc. na dobę i 30 mg/kg mc. na dobę, podawanych doustnie. Dawka ta odpowiada w przybliżeniu 21-krotności poziomu ekspozycji u ludzi (AUC całkowite) przy MRHD wynoszącej 750 mg/dobę dla metabolitu czynnego LP-778902. Po podaniu metabolitu czynnego dożylnie nie stwierdzano zmniejszenia stężenia 5-HT i 5-HIAA. Znaczenie kliniczne zmniejszenia stężenia 5-HIAA w mózgu z towarzyszącym zmniejszeniem lub bez towarzyszącego zmniejszenia stężenia 5-HT w mózgu nie jest znane.

W przeprowadzonym na psach 39-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym ustalono dawkę NOAEL na poziomie 300 mg/kg mc. na dobę. Objawy kliniczne ograniczone były do zwiększonej częstości oddawania płynnych stolców przy wszystkich badanych dawkach. Dawka ta odpowiada w przybliżeniu 20-krotności poziomu ekspozycji u ludzi (AUC całkowite) przy MRHD wynoszącej 750 mg/dobę dla metabolitu czynnego LP-778902.

Potencjał rakotwórczy estru etylowego telotristatu był badany u transgenicznych myszy (26 tygodni) i szczurów (104 tygodnie). Wyniki przeprowadzonych badań potwierdziły, że telotristat nie zwiększył częstości występowania nowotworów u żadnej z płci obu gatunków po zastosowaniu dawek odpowiadających wielokrotności poziomu ekspozycji na metabolit czynny u ludzi przy MRHD (10- do 15-krotność u myszy i 2- do 4,5-krotność u szczurów).

U szczurów nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na płodność samców i samic. U szczurów i królików stwierdzono wpływ na rozwój prenatalny w postaci zwiększonej śmiertelności prenatalnej (zwiększony odsetek wczesnych i późnych resorpcji), natomiast nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na rozwój pourodzeniowy u szczurów. Dawka NOAEL dla działań toksycznych w organizmach rodzicielskich, matczyńskich, a także dla potomstwa w okresie prenatalnym i pourodzeniowym wynosi u szczurów 500 mg/kg mc. na dobę, co odpowiada 3- do 4-krotności szacowanego poziomu ekspozycji u ludzi (AUC₀₋₂₄) na metabolit czynny LP-778902 podawany w dawce MRHD. U królików dawka NOAEL dla działań toksycznych w organizmach matczyńskich oraz dla potomstwa w okresie prenatalnym wynosi 125 mg/kg mc. na dobę, co odpowiada 1,5- do 4-krotności szacowanego poziomu ekspozycji u ludzi (AUC₀₋₂₄) na metabolit czynny LP-778902 podawany w dawce MRHD.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza bezwodna

Hydroksypropyloceluloza

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki

Poli(alkohol winylowy) (częściowo zhydrolizowany) (E1203)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Talk (E553b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PCTFE/PVC/Aluminium.

Blistry zapakowane są w pudełko tekturowe.

Opakowania po 90 i 180 tabletek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 wrzesień 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

7 maja 2020 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.