

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pf}XERMELO^{MC}

Comprimés de télotristat éthyl

télotristat éthyl à 250 mg (sous forme de télotristat étiprate)

Inhibiteur de la tryptophane hydroxylase

Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc.
5060 Spectrum Way, bureau 502
Mississauga (Ontario) L4W 5N5

Date de l'approbation initiale :

Date de révision :
9 octobre 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 208730

XERMELO est une marque de commerce de Lexicon Pharmaceuticals, Inc., utilisée sous licence par Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	4
3.1 Considérations posologiques	4
3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	4
3.3 Administration.....	5
3.4 Dose oubliée	5
4 SURDOSAGE	5
5 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
6.1 Populations particulières	7
6.1.1 Femmes enceintes	7
6.1.2 Allaitement.....	7
6.1.3 Enfants.....	7
6.1.4 Personnes âgées.....	7
7 EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
7.1 Aperçu des effets indésirables	7
7.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	8
7.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (< 2 %) (non mentionnés ci-dessus)	10
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	10
8.1 Aperçu	10
8.2 Interactions médicament-médicament	11
8.3 Interactions médicament-aliment	12
8.4 Interactions médicament-plante médicinale	12
8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	12
9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
9.1 Mode d'action	12
9.2 Pharmacodynamie	12
9.3 Pharmacocinétique.....	13
10 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	16
11 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	17
12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	17
13 ESSAIS CLINIQUES	18
13.1 Méthodes et données démographiques	18
13.2 Résultats des études	19

14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	23
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	25

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

XERMELO (télotristat éthyl) est indiqué pour le traitement de la diarrhée réfractaire associée au syndrome carcinoïde, en association avec un analogue de la somatostatine, chez les patients qui n'obtiennent pas une maîtrise adéquate avec un analogue de la somatostatine utilisé seul.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de XERMELO chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les résultats d'études cliniques semblent indiquer que l'innocuité et l'efficacité du médicament ne sont pas différentes chez les personnes âgées, mais une sensibilité accrue chez certains patients plus âgés ne peut être exclue.

2 CONTRE-INDICATIONS

XERMELO est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir [FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

Les données semblent indiquer que la réponse clinique se manifeste généralement au cours des 12 premières semaines du traitement. Après 12 semaines de traitement par XERMELO, il faut réévaluer les patients pour déterminer s'il convient de poursuivre le traitement par XERMELO.

Emploi concomitant avec l'octréotide à courte durée d'action

Lorsque l'octréotide à courte durée d'action est utilisé en association avec XERMELO, administrer l'octréotide à courte durée d'action au moins 30 minutes après la prise de XERMELO (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

3.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de XERMELO est de 250 mg, 3 fois par jour, par voie orale.

Insuffisance rénale

Aucune étude clinique n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale en vue d'évaluer la pharmacocinétique de XERMELO.

D'après l'analyse de la pharmacocinétique de population, aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Il est déconseillé d'utiliser XERMELO chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A), la dose recommandée de XERMELO est de 250 mg **2 fois par jour**, selon la tolérabilité. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh B), la dose recommandée de XERMELO est de 250 mg **1 fois par jour**, selon la tolérabilité.

Il est déconseillé d'utiliser XERMELO chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (score de Child-Pugh C) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Personnes âgées (65 ans et plus)

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose chez les personnes âgées, mais une sensibilité accrue chez certains patients plus âgés ne peut être exclue (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Enfants

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

3.3 Administration

Prendre XERMELO avec de la nourriture (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, *Effet de la nourriture*).

3.4 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Ne pas prendre deux doses à la fois pour compenser une dose oubliée.

4 SURDOSAGE

Symptômes

L'expérience clinique de la surdose de XERMELO chez l'humain est limitée. Des troubles gastro-intestinaux comme des nausées, de la diarrhée, de la douleur abdominale et des vomissements ont été signalés dans une étude de phase I chez des volontaires sains ayant pris une dose unique de 1500 mg de télotristat éthyl.

Prise en charge d'une surdose

Le traitement d'une surdose doit comprendre une prise en charge générale des symptômes.

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.

5 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 250 mg	Noyau du comprimé : croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, lactose anhydre, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium Pellicule : alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, macrogol 3350, talc

Les comprimés pelliculés XERMELO (télotrístat éthyl) à 250 mg sont conditionnés dans des plaquettes alvéolées de 90 comprimés chacune emballées dans une boîte de carton.

Les comprimés XERMELO sont blancs à blanc cassé, pelliculés, de forme ovale et portent l'inscription « T-E » gravée d'un côté et « 250 » de l'autre.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil digestif

Constipation

XERMELO diminue la fréquence des selles. Une constipation, sévère dans certains cas, a été signalée chez des patients qui prenaient une dose plus élevée, c.-à-d., télotrístat éthyl à 500 mg 3 fois par jour (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, [Affections gastro-intestinales](#)). Une surveillance des signes et des symptômes de constipation doit être mise en place. En cas de constipation, il faut reconsidérer l'emploi de XERMELO et de tout autre médicament pris concomitamment qui influe sur la motilité intestinale.

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique

Enzymes hépatiques augmentées

Une élévation des taux d'enzymes hépatiques a été constatée dans les essais cliniques (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, [Enzymes hépatiques augmentées](#)). Il est recommandé de surveiller les taux d'enzymes hépatiques au moyen d'épreuves de laboratoire avant et pendant le traitement par XERMELO, selon la pertinence clinique. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, il est recommandé d'effectuer une surveillance continue des effets indésirables liés à la détérioration de la fonction hépatique.

Il faut mesurer les taux d'enzymes hépatiques chez les patients qui développent des symptômes évoquant une dysfonction hépatique, et le traitement par XERMELO doit être abandonné en cas de soupçon d'atteinte hépatique. Le traitement par XERMELO ne doit pas être repris à moins que l'atteinte hépatique puisse s'expliquer par une autre cause.

Fonctions mentale et psychique

Troubles dépressifs

Une dépression, une humeur dépressive et une perte d'intérêt ont été signalées dans les études cliniques et après la commercialisation chez certains patients traités par XERMELO, surtout aux plus fortes doses, c.-à-d., télotrístat éthyl à 500 mg 3 fois par jour (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, [Dépression](#)). Il faut conseiller aux patients de signaler à leur médecin tout

symptôme de dépression, d'humeur dépressive ou de perte d'intérêt.

Conduite automobile et utilisation de machinerie

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse. La prise de XERMELO peut engendrer une fatigue.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

Femmes en âge de procréer

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode contraceptive adéquate durant leur traitement par XERMELO.

Grossesse

XERMELO est déconseillé aux femmes enceintes et aux femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive. Des études chez les animaux ont mis en évidence une toxicité pour le développement (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**). Il n'existe pas de données sur l'emploi de XERMELO chez les femmes enceintes.

6.1.2 Allaitement

Les patientes ne doivent pas allaiter durant un traitement par XERMELO, car on ignore si le télotristat éthyl et son métabolite sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. On ne peut exclure l'existence d'un risque pour le nouveau-né ou le nourrisson.

6.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de XERMELO chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

6.1.4 Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose chez les personnes âgées, mais une sensibilité accrue chez certains patients plus âgés ne peut être exclue (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité globale de XERMELO a été évaluée auprès de 239 patients. En tout, 131 patients ont été exposés à XERMELO pendant au moins 48 semaines (durée moyenne du traitement : 67 semaines) et 83 % d'entre eux l'ont été pendant au moins 72 semaines (durée moyenne du traitement : 107 semaines). La plupart de ces patients ont été exposés à une dose de XERMELO plus élevée que celle qui est actuellement recommandée, c.-à-d., télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour.

L'ensemble de données d'innocuité contrôlées par placebo provenait de deux études contrôlées par placebo et à double insu de 12 semaines, soit l'étude d'homologation pivot LX-301 et l'étude clinique complémentaire LX-303. L'innocuité a été évaluée à partir de la fréquence d'effets

indésirables signalés en cours de traitement pendant les deux études. Cet ensemble de données comprend 211 patients atteints du syndrome carcinoïde, parmi lesquels 70 ont été traités par XERMELO à 250 mg 3 fois par jour, 70, par le télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour et 71, par le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents dans l'ensemble de données contrôlées par placebo ont été les affections gastro-intestinales, y compris les nausées et la douleur abdominale.

Dans l'ensemble de données d'innocuité contrôlées par placebo, 16 (22,9 %) des patients du groupe XERMELO à 250 mg 3 fois par jour, 9 (12,9 %) des patients du groupe télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour et 12 (16,9 %) des patients du groupe placebo ont abandonné le traitement à l'étude à cause d'effets indésirables. Les effets indésirables ayant mené à l'abandon ont pour la plupart été liés à des affections gastro-intestinales ou hépatiques chez les patients traités par XERMELO. Les troubles gastro-intestinaux ont été les motifs d'abandon chez 10,0 % des patients traités par XERMELO à 250 mg 3 fois par jour pendant 12 semaines, 7,1 % des patients du groupe télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour et 7,0 % des patients du groupe placebo, la cause étant une douleur abdominale dans 5,7 %, 2,9 % et 2,8 % des cas, respectivement. Les élévations des taux de gamma-glutamyltransférase (GGT) ont été à l'origine de 2,9 %, de 1,4 % et de 0 % des abandons, respectivement.

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 8 (11,4 %) patients traités par XERMELO à 250 mg 3 fois par jour, 11 (15,7 %) patients traités par le télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour et 12 (16,9 %) patients recevant le placebo.

7.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Effets indésirables signalés dans 2 études contrôlées de 12 semaines

Dans 2 études contrôlées par placebo et à double insu de 12 semaines, 70 patients atteints du syndrome carcinoïde ont pris XERMELO à 250 mg 3 fois par jour en association avec un analogue de la somatostatine. Environ 25 % de ces patients ont déclaré avoir pris concomitamment un ou plusieurs médicaments pour le traitement de la dépression, de l'anxiété et/ou de l'insomnie. Les autres médicaments concomitants fréquemment signalés par les patients étaient des antidiarrhéiques et des analgésiques. L'âge moyen des patients était de 63 ans, 57 % des patients avaient plus de 65 ans, 50 % étaient des hommes et 94 % étaient de race blanche. L'indice de masse corporelle moyen était de 24,87 kg/m².

Le [tableau 2](#) présente, selon la classe par système et organe (*System Organ Class* [SOC]), les effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients du groupe XERMELO à 250 mg 3 fois par jour et à une fréquence plus élevée que chez les patients du groupe placebo pendant les études contrôlées par placebo de 12 semaines.

Tableau 2 – Effets indésirables survenus chez ≥ 5 % des patients traités par XERMELO et à une fréquence plus élevée que chez les patients recevant le placebo

	XERMELO 250 mg 3 f.p.j. N = 70 n (%)	Placebo N = 71 n (%)
Affections gastro-intestinales		
Nausées	9 (12,9)	9 (12,7)
Douleur abdominale	13 (18,6)	12 (16,9)
Douleur abdominale haute	4 (5,7)	3 (4,2)
Constipation	4 (5,7)	3 (4,2)
Distension abdominale	5 (7,1)	3 (4,2)
Flatulence	4 (5,7)	1 (1,4)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Fatigue	7 (10,0)	6 (8,5)
Fièvre	6 (8,6)	2 (2,8)
Affections du système nerveux		
Céphalée	5 (7,1)	3 (4,2)
Investigations		
Gamma-glutamyltransférase augmentée	5 (7,1)	0
Affections vasculaires		
Rougeurs cutanées	6 (8,6)	4 (5,6)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Œdème périphérique	5 (7,1)	1 (1,4)
Affections rénales et urinaires		
Infection des voies urinaires	5 (7,1)	2 (2,8)

Description de certains effets indésirables

Enzymes hépatiques augmentées : Une hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALT) de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou du taux de phosphatase alcaline (ALP) de plus de 2 fois la LSN a été signalée chez des patients traités par XERMELO; la plupart des cas ont été enregistrés à une dose de XERMELO plus forte que celle recommandée pour le traitement, c.-à-d., télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Fonction hépatique, biliaire et pancréatique). Ces hausses ne s'accompagnaient généralement pas d'une élévation concomitante du taux sérique de bilirubine totale. Les hausses étaient pour la plupart réversibles avec l'arrêt du traitement ou la diminution de la dose; dans certains cas, les taux se sont rétablis malgré la poursuite du traitement à la même dose.

Dans l'ensemble des données d'innocuité contrôlées par placebo chez les patients atteints du syndrome carcinoïde, des hausses du taux d'ALT ont été signalées en tant qu'effets indésirables chez 2,9 % des patients traités par XERMELO à 250 mg 3 fois par jour, 4,3 % des patients traités par le télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour et 0 % des patients traités par le placebo. Des hausses du taux d'aspartate aminotransférase (AST) ont été signalées chez 1,4 %, 2,9 % et 0 % des patients dans les groupes XERMELO à 250 mg 3 fois par jour, télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour et placebo, respectivement. Des hausses du taux de

GGT sont survenues en tant qu'effets indésirables chez 7,1 %, 7,1 % et 0 % des patients dans les mêmes groupes, respectivement. Des hausses du taux d'ALP ont été signalées seulement dans le groupe télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour chez 4,3 % des patients, et n'ont pas été notées dans les groupes XERMELO à 250 mg 3 fois par jour ou placebo.

Affections gastro-intestinales : Une constipation a été signalée chez 5,7 % (4 patients sur 70) des patients du groupe XERMELO à 250 mg, chez 7,1 % (5 patients sur 70) des patients du groupe télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour et chez 4,2 % (3 patients sur 71) des patients du groupe placebo. Une constipation en tant qu'effet indésirable grave a été observée chez 3 patients des 239 patients traités par une dose plus forte que celle qui est actuellement recommandée, c.-à-d., le télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour, dans la population globale de l'analyse de l'innocuité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Affections gastro-intestinales).

Dépression : Dans l'ensemble des données d'innocuité issues d'études contrôlées par placebo, la dépression a été signalée en tant qu'effet indésirable chez 2,9 % des patients traités par XERMELO à 250 mg 3 fois par jour, 11,4 % des patients traités par le télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour et chez 4,2 % des patients traités par le placebo (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, [Fonctions mentale et psychique](#)).

7.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (< 2 %) (non mentionnés ci-dessus)

Affections cardiaques :	palpitations
Affections gastro-intestinales :	bouche sèche, saignement gingival
Troubles généraux et anomalies au point d'administration :	inflammation muqueuse, œdèmes périphériques
Investigations :	exploration fonctionnelle hépatique anormale, cholestérol sanguin augmenté, enzymes hépatiques augmentées
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	appétit diminué, hyperglycémie
Affections du système nerveux :	tremblement
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	douleur oropharyngée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	alopécie, sueurs nocturnes, éruption maculopapulaire

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

Évaluation in vitro des interactions médicamenteuses

Des données *in vitro* semblent indiquer que le télotristat éthyl et le télotristat ne sont pas des substrats pour les enzymes du CYP.

Substrats et inducteurs du CYP3A4 : Dans les essais *in vitro*, le télotristat éthyl a inhibé le CYP3A4, ce qui laisse supposer une interaction possible avec les substrats du CYP3A4. Dans les essais *in vitro*, le télotristat éthyl et le télotristat ne se sont pas révélés être des inducteurs du CYP3A4. Le télotristat éthyl en tant qu'inducteur potentiel du CYP3A4 n'a pas été évalué aux concentrations attendues dans l'intestin, en raison de sa faible solubilité *in vitro*.

Substrats du CYP2B6 : Dans les essais *in vitro*, le traitement par le télotristat éthyl a entraîné une hausse dépendante de la concentration des taux d'ARNm du CYP2B6, ce qui laisse croire à une possible induction du CYP2B6. La prise concomitante de XERMELO peut diminuer l'efficacité des médicaments qui sont des substrats du CYP2B6 (p. ex., acide valproïque, bupropion et sertraline) en réduisant l'exposition générale. Il est recommandé de surveiller l'efficacité pour s'assurer qu'elle n'est pas sous-optimale.

Transporteurs glycoprotéine P (P-gp) et protéine 2 associée à la résistance polymédicamenteuse (MRP2) : Le télotristat éthyl et le télotristat ne sont pas des substrats des transporteurs P-gp et MRP2. *In vitro*, la P-gp et la BCRP (protéine de résistance du cancer du sein [*Breast Cancer Resistance Protein*]), ont été inhibées par le télotristat éthyl, mais pas par le télotristat, aux concentrations cliniquement importantes. Le potentiel d'interactions médicamenteuses *in vivo* dues à l'inhibition de la BCRP est faible d'après les études *in vitro* et les observations *in vivo*. À la lumière des études *in vitro*, le potentiel d'interactions médicamenteuses *in vivo* dues à l'inhibition des transporteurs de cations organiques 1 et 2 (OCT1 et OCT2), des transporteurs d'anions organiques 1 et 3 (OAT1 et OAT3), des polypeptides 1B1 et 1B3 transporteurs d'anions organiques (OATP1B1 et OATP1B3) ou de la pompe d'efflux de sels biliaires (*Bile Salt Export Pump* [BSEP]) par le télotristat éthyl et le télotristat est faible à la dose recommandée. Le télotristat éthyl a inhibé le transport à médiation par la MRP2 (inhibition de 98 %).

8.2 Interactions médicament-médicament

Substrats du CYP3A4

La prise concomitante de XERMELO peut diminuer l'efficacité des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 (p. ex., midazolam, évérolimus, sunitinib, simvastatine, éthinyloestradiol, amlodipine, cyclosporine) en réduisant l'exposition générale. Surveiller si l'efficacité est sous-optimale et, au besoin, envisager d'accroître la dose des substrats du CYP3A4 pris en concomitance.

Après l'administration de multiples doses de télotristat éthyl, l'exposition générale au midazolam pris concomitamment a significativement diminué. Lorsqu'une dose de 3 mg de midazolam a été administrée concomitamment par voie orale après un traitement de 5 jours par le télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour (2 fois la dose recommandée), la concentration maximale (C_{max}) moyenne et l'aire sous la courbe (ASC) pour l'intervalle allant de 0 à l'infini (ASC_{0-inf}) du midazolam ont diminué de 25 % et de 48 %, respectivement, en comparaison du midazolam administré seul. La C_{max} moyenne et l' ASC_{0-inf} du métabolite actif, le 1-hydroxy midazolam, ont également diminué de 34 % et de 48 %, respectivement.

Octréotide à courte durée d'action

Une étude ayant examiné les effets de l'octréotide à courte durée d'action (3 doses de 200 microgrammes administrées par voie sous-cutanée à 8 heures d'intervalle) sur la pharmacocinétique d'une dose unique de télotristat éthyl à 500 mg chez des volontaires en santé a révélé une diminution de 86 % et de 81 % de la moyenne géométrique de la C_{max} et de l' $ASC_{0-t_{last}}$ (t_{last} désigne le moment du prélèvement du dernier échantillon) du télotristat éthyl. Les moyennes géométriques de la C_{max} et de l' $ASC_{0-t_{last}}$ du télotristat ont été 79 % et 68 % plus faibles, respectivement. Si un traitement d'association par l'octréotide à courte durée d'action et XERMELO est requis, administrer l'octréotide à courte durée d'action au moins 30 minutes après la prise de XERMELO (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Aucune diminution de l'exposition au télotristat éthyl et au télotristat n'a été observée dans des études cliniques multicentriques contrôlées par placebo, à répartition aléatoire et à double insu de 12 semaines menées auprès d'adultes atteints du syndrome carcinoïde et prenant un analogue de la somatostatine à longue durée d'action qui ont reçu des doses uniques de XERMELO ou des doses multiples de télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour.

Féxofénadine (substrat sensible de la P-gp et de la MRP-2)

La C_{max} et l'ASC de la féxofénadine (un substrat de la P-gp et de la MRP-2) a augmenté de 16 % lorsqu'une seule dose de 180 mg de féxofénadine a été administrée par voie orale en concomitance avec de multiples doses de télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour (deux fois la dose recommandée) pendant 5 jours. Ces variations de l'exposition et des concentrations maximales ne sont pas considérées comme étant importantes sur le plan clinique. Des interactions cliniquement importantes avec les substrats de la P-gp et de la MRP-2 sont peu probables.

8.3 Interactions médicament-aliment

Il est recommandé que XERMELO soit administré avec de la nourriture (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, [Effet de la nourriture](#)**).

8.4 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

Le promédicament (télotristat éthyl) et son métabolite actif (télotristat) sont tous deux des inhibiteurs des L-tryptophane hydroxylases (TPH1 et TPH2, qui régissent les étapes limitantes de la biosynthèse de la sérotonine). *In vitro*, le pouvoir inhibiteur du télotristat envers la tryptophane hydroxylase est environ 29 fois plus élevé que celui du télotristat éthyl. La sérotonine joue un rôle essentiel dans la régulation de plusieurs processus physiologiques majeurs, notamment la sécrétion, la motilité, l'inflammation et les sensations dans le tractus gastro-intestinal. Elle est sécrétée en excès chez les patients atteints du syndrome carcinoïde. La sérotonine est convertie en acide 5-hydroxy-indole- acétique (5-HIAA), lequel est excrété dans l'urine. Par l'entremise d'une inhibition de la TPH1 périphérique, XERMELO réduit la production de sérotonine, ce qui peut être mesuré par l'excrétion urinaire de 5-HIAA.

9.2 Pharmacodynamie

Chez des sujets en santé, le télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour (deux fois la dose recommandée) administré pendant 14 jours a entraîné une réduction du taux de sérotonine dans le sang entier et le taux de 5-HIAA sur 24 heures par rapport aux valeurs initiales. Une

baisse de l'excrétion urinaire de 5-HIAA sur 24 heures a été observée après seulement 5 jours de traitement.

Au cours de deux études cliniques menées chez des patients atteints d'une tumeur neuroendocrine métastatique bien différenciée et du syndrome carcinoïde, l'excrétion urinaire de 5-HIAA sur 24 heures a diminué par rapport aux valeurs initiales après 6 et 12 semaines de traitement par XERMELO à 250 mg 3 fois par jour.

Électrophysiologie cardiaque

L'intervalle QT a fait l'objet d'une évaluation approfondie au cours d'une étude croisée à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo et par témoin positif visant à déterminer les effets d'une dose unique de 1500 mg (sous forme de base libre) de télotristat étiprate sur les intervalles de l'ECG chez des sujets en santé (N = 47). Aucun effet cliniquement important sur l'intervalle QTcF, la durée du complexe QRS, l'intervalle P-R ou la fréquence cardiaque n'a été observé.

9.3 Pharmacocinétique

Après son administration par voie orale, le télotristat étiprate est rapidement hydrolysé en télotristat éthyl et en acide hippurique. Le télotristat éthyl est ensuite biotransformé par des carboxylestérases en son métabolite actif et majeur, le télotristat, avant de rejoindre la circulation générale.

La pharmacocinétique du télotristat éthyl et du télotristat a été déterminée auprès de volontaires sains et de patients atteints du syndrome carcinoïde.

Absorption : Après l'administration d'une dose unique d'un comprimé de XERMELO à 250 mg par voie orale à des volontaires sains, le télotristat éthyl a été rapidement absorbé et biotransformé en son métabolite actif, le télotristat. La concentration plasmatique maximale de télotristat éthyl a été atteinte en l'espace de 0,50 à 2,00 heures et celle du télotristat, en l'espace de 1,00 à 4,00 heures; ces concentrations ont par la suite diminué de manière biphasique avec une phase terminale relativement rapide pour le télotristat éthyl (1,15 h) et une élimination terminale plus longue pour le télotristat (3,90 h). Après l'administration par voie orale de télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour pendant 14 jours chez des volontaires sains, l'ASC₀₋₆ et la C_{max} plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre ont été de 3255 ng.h/mL et de 1028 ng/mL, respectivement, pour le télotristat tandis que l'ASC₀₋₆ et la C_{max} ont été de 15,06 ng.h/mL et de 4,89 ng/mL, respectivement, pour le télotristat éthyl (tableau 3). Après l'administration à jeun d'une dose unique de télotristat éthyl allant de 100 à 1000 mg, la concentration plasmatique maximale et l'ASC du télotristat éthyl et du télotristat semblaient proportionnelles à la dose administrée.

L'ASC₀₋₆, la C_{max} et le temps d'atteinte de la C_{max} (T_{max}) du télotristat éthyl après l'administration d'une dose unique de 250 mg de télotristat éthyl (sous forme de télotristat étiprate) chez des patients atteints du syndrome carcinoïde sont de 15,3 ng.h/mL, de 3,97 ng/mL et de 1,07 h. L'ASC₀₋₆, la C_{max} et le T_{max} du télotristat après l'administration d'une dose unique de 250 mg de télotristat éthyl chez des patients atteints du syndrome carcinoïde sont de 1423 ng.h/mL, de 523 ng/mL et de 2 h. Chez des patients ayant pris XERMELO à 250 mg 3 fois par jour, une légère accumulation de la concentration de télotristat a été observée, avec un rapport d'accumulation médian de 1,55 d'après l'ASC_{0-4h} et une variabilité importante d'un sujet à l'autre.

Le tableau 3 ci-dessous présente la pharmacocinétique du télotristat éthyl et du télotristat après l'administration de multiples doses de télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour (deux fois la dose clinique recommandée) avec un repas chez les patients atteints du syndrome carcinoïde traités par un analogue de la somatostatine à longue durée d'action.

Tableau 3 Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens du télotristat éthyl et du télotristat à l'état d'équilibre, à une dose de télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour (deux fois la dose clinique recommandée), chez des sujets en santé et chez des patients atteints du syndrome carcinoïde recevant un traitement de fond par un analogue de la somatostatine

	N	C _{max} (é.t.), ng/mL	t _½ (é.t.), h	ASC ₀₋₆ (é.t.), ng.h/mL	Cl/F (é.t.), L/h	T _{max} (é.t.), h
Volontaires sains^a						
Télotristat éthyl	6	4,89 (1,43)	2,97 (1,39)	15,06 (4,03)	2,67 (0,82)	1,50 (0,75 à 4,00)
Télotristat	6	1028 (344)	11,7 (1,74)	3255 (1030)	152 (45,7)	4,00 (2,00 à 4,00)
Patients atteints du syndrome carcinoïde^b						
Télotristat éthyl	26	7,25 (5,41)	-	22,9 (12,5) ^c		1,04 (0,00 à 2,08)
Télotristat	26	924 (484)	-	3006 (1785) ^d		2,00 (0,717 à 4,00)

ASC₀₋₆ : aire sous la courbe dans l'intervalle 0 à 6 h; Cl/F : clairance apparente; C_{max} : concentration plasmatique maximale; é.t. : écart type; t_½ : demi-vie; T_{max} : temps d'atteinte de la concentration plasmatique maximale

^a Données de l'étude LX102, conditions à l'état d'équilibre le 14^e jour

^b Données de l'étude LX301, conditions à l'état d'équilibre à la 24^e semaine

^c n = 13

^d n = 22

Effet de la nourriture

Dans une étude de l'effet de la nourriture sur la concentration du médicament, l'administration d'une dose unique de 500 mg de télotristat éthyl (deux fois la dose recommandée) avec un repas riche en matières grasses a augmenté l'exposition au télotristat éthyl (C_{max}, ASC_{0-tlast} et ASC_{0-∞} 112 %, 272 % et 264 % plus élevées en comparaison de l'exposition à jeun) et au télotristat (C_{max}, ASC_{0-tlast} et ASC_{0-∞} 47 %, 32 % et 33 % plus élevées en comparaison de l'exposition à jeun). Il est recommandé que XERMELO soit pris avec de la nourriture (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Distribution : Le télotristat éthyl et le télotristat se lient tous deux à plus de 99 % aux protéines plasmatiques humaines. D'après la modélisation de la population, le volume total apparent de distribution du télotristat a été estimé à 348,7 L chez les patients atteints du syndrome carcinoïde, ce qui laisse supposer une distribution tissulaire.

Métabolisme : Après son administration par voie orale, le télotristat éthyl est hydrolysé en son métabolite actif et majeur, le télotristat, par des carboxylestérases. Le télotristat subit une autre biotransformation. Le seul métabolite du télotristat qui compte systématiquement pour plus de 10 % des dérivés du médicament dans le plasma total est son métabolite oxydatif désaminé et décarboxylé, le LP-951757. Dans l'étude du bilan de masse, l'exposition générale au LP-951757 représentait environ 35 % de l'exposition générale au télotristat. Le LP-951757 a été pharmacologiquement inactif en présence de la TPH1 *in vitro*.

Élimination : Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 500 mg de

¹⁴C-télotristat éthyl, environ 93,2 % de la dose a été retrouvée sur une période de 240 h. La majorité de la dose a été éliminée dans les fèces (92,8 %), la quantité récupérée dans l'urine étant inférieure à 0,4 %.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de XERMELO chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

Personnes âgées : L'analyse pharmacocinétique du médicament chez cette population a indiqué que l'âge (18 à 83 ans) n'a aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du télotristat. L'ASC_{0-24,éq} normalisée selon la dose médiane (à 250 mg 3 fois par jour) pour les patients de plus de 65 ans a été 10,56 % plus faible que chez les moins de 65 ans. Les données issues d'études cliniques semblent indiquer que l'emploi chez les personnes âgées n'est associé à aucune différence sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité.

Insuffisance hépatique : Dans l'analyse d'une dose unique de 500 mg de télotristat éthyl administrée notamment à des sujets atteints d'insuffisance hépatique, l'exposition au télotristat éthyl et au télotristat (d'après l'AUC_{0-tlast}) était plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (2,3 et 2,4 fois plus élevée, respectivement) ou modérée (3,2 et 3,5 fois plus élevée, respectivement) que l'exposition observée chez les sujets sains. Un ajustement de la dose de télotristat éthyl est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**). Le télotristat éthyl n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale : Aucune étude clinique n'a été consacrée aux patients atteints d'insuffisance rénale. On ne s'attend pas à ce que l'insuffisance rénale ait un effet sur la clairance du télotristat éthyl ou du télotristat, parce que seule une très faible proportion du télotristat éthyl est éliminée par les reins après son administration par voie orale (moins de 1 % de la dose retrouvée dans l'urine). D'après les analyses de la pharmacocinétique de population, la clairance de la créatinine n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du télotristat en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. Il existe peu de données pour le télotristat éthyl chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, et le télotristat éthyl n'a pas été éprouvé auprès de patients atteints de néphropathie terminale nécessitant la dialyse (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Sexe : L'analyse de la pharmacocinétique de population a indiqué que le sexe ne modifie pas la pharmacocinétique du télotristat d'une façon cliniquement significative. À l'état d'équilibre, après l'administration de multiples doses de télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC₀₋₆ à la 24^e semaine ont été 15 % et 29 % plus élevées chez les sujets de sexe féminin respectivement, sans différence apparente pour ce qui est de la médiane correspondante.

Race : L'analyse de la pharmacocinétique de population a montré qu'il n'y a eu aucune différence d'exposition entre les sujets blancs et afro-américains. L'ASC_{0-24,éq} normalisée selon la dose médiane pour les sujets afro-américains en santé a été 3,13 % plus faible que chez les sujets de race blanche.

Obésité : L'analyse de la pharmacocinétique de population a indiqué que l'indice de masse corporelle (IMC) ne modifie pas la pharmacocinétique du télotristat d'une façon cliniquement

significative. L'ASC_{0-24,éq} normalisée selon la dose médiane pour les patients pesant de 40 à 62,5 kg a été 10,16 % plus faible que chez les patients ayant un poids corporel compris entre 71,2 et 78,7 kg. L'ASC_{0-24,éq} normalisée selon la dose médiane pour les patients pesant de 87 à 114,7 kg a été 0,78 % plus faible par rapport à celle observée chez les patients ayant un poids corporel allant de 71,2 à 78,7 kg.

Polymorphisme génétique : L'effet du polymorphisme génétique sur la pharmacocinétique du télotristat éthyl et du télotristat n'a pas été évalué.

10 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver XERMELO à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

Garder le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

11 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Aucune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : télotristat éthyl

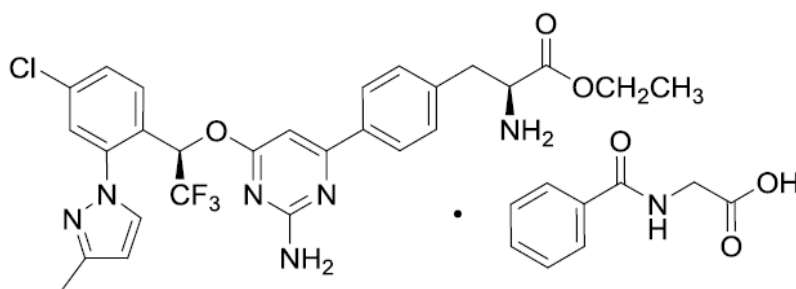
Nom chimique : Les comprimés XERMELO contiennent du télotristat éthyl sous forme de télotristat étiprate. Le télotristat étiprate est la forme saline de l'acide hippurique que contient le télotristat éthyl (la base libre).

Le nom chimique du télotristat étiprate est [(1S)-1-[[4-[2-amino-6-[(1R)-1-[4-chloro-2-(3-méthylpyrazole-1-yl)phényl]-2,2,2-trifluoro-éthoxy]pyrimidine-4-yl]phényl]méthyl]-2-éthoxy-2-oxo-éthyl]ammonium; 2-benzamidoacétate (nom donné par l'IUPAC).

Formule et masse moléculaires :

télotristat étiprate :	$C_{27}H_{26}ClF_3N_6O_3 \cdot C_9H_9NO_3$	masse moléculaire :	754,2 g/mol
télotristat éthyl :	$C_{27}H_{26}ClF_3N_6O_3$	masse moléculaire :	575,0 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique : Le télotristat étiprate est une poudre cristalline non hygroscopique blanche à blanc cassé.

Solubilité (25 °C) :
< 1,1 mg/mL dans de l'eau
pH de 1 (HCl 0,1 N) : solubilité > 71 mg/mL
pH de 3 (tampon de phosphate) : solubilité de 0,30 mg/mL
pH de 5 à 9 : solubilité négligeable
pH de 11 (NaOH 0,001 N) : la substance médicamenteuse s'hydrolyse

Forme polymorphe : Forme 1

pK_a : pK_a 1 = 3,4 (pyrimidine; mesurée)

pK_a 2 = 6,7 (amine; mesurée)

Coefficient de partage : log P = 5,1

Point de fusion : Températures de déclenchement de 145,5 °C et 168,8 °C
(analyse calorimétrique différentielle [ACD])

13 ESSAIS CLINIQUES

13.1 Méthodes et données démographiques

Le tableau 4 ci-dessous résume deux études cliniques effectuées dans le but d'évaluer les effets de XERMELO chez les patients atteints d'un syndrome carcinoïde associé à des tumeurs neuroendocrines métastatiques.

Tableau 4 – Résumé des essais cliniques sur XERMELO dans le traitement du syndrome carcinoïde

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)
LX-301 (TELESTAR)	Étude multicentrique de phase III, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire, à double insu et avec groupes parallèles menée auprès de patients atteints du syndrome carcinoïde dont l'état n'était pas suffisamment maîtrisé par un analogue de la somatostatine; traitement de 12 semaines à double insu, avec phase de prolongation ouverte de 36 semaines sur le télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour.	XERMELO (250 mg) 3 fois par jour par voie orale	n = 45
		Télotristat éthyl (500 mg) 3 fois par jour par voie orale	n = 46
		Placebo trois fois par jour par voie orale	n = 45
		Télotristat éthyl (500 mg) 3 fois par jour par voie orale (phase de prolongation ouverte)	n = 115
LX-303 (TELECAST)	Étude multicentrique de phase III, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire, à double insu et avec groupes parallèles menée auprès de patients atteints du syndrome carcinoïde dont l'état n'était pas suffisamment maîtrisé par un analogue de la somatostatine; traitement de 12 semaines à double insu, avec phase de prolongation ouverte de 36 semaines sur le télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour	XERMELO (250 mg) 3 fois par jour par voie orale	n = 25
		Télotristat éthyl (500 mg) 3 fois par jour par voie orale	n = 25
		Placebo 3 fois par jour par voie orale	n = 26
		Télotristat éthyl (500 mg) 3 fois par jour par voie orale (phase de prolongation ouverte)	n = 67

L'efficacité et l'innocuité de XERMELO pour le traitement du syndrome carcinoïde chez les patients atteints d'une tumeur neuroendocrine métastatique et suivant un traitement par un analogue de la somatostatine ont été établies dans une étude multicentrique de phase III contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu de 12 semaines menée auprès d'adultes (TELESTAR) et suivie d'une phase de prolongation de 36 semaines au cours de laquelle tous les patients ont été traités en mode ouvert par le télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour.

Pour l'évaluation de l'efficacité, les 136 participants de l'étude TELESTAR (âge moyen : 63,5 ans [min.-max. : 37-88 ans], 52 % d'hommes et 90 % de race blanche) ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 1:1:1 pour recevoir XERMELO à 250 mg, le télotristat éthyl à 500 mg ou un placebo 3 fois par jour. Tous les patients étaient atteints d'une tumeur neuroendocrine métastatique bien différenciée et du syndrome carcinoïde. Ils suivaient un traitement par un analogue de la somatostatine et avaient quatre selles ou plus par jour.

L'étude comprenait une période de traitement à double insu de 12 semaines au cours de laquelle les patients ont reçu un placebo (n = 45) ou XERMELO à 250 mg (n = 45) 3 fois par jour durant une semaine, ou une dose plus élevée (télotristat éthyl à 500 mg; n = 46). Durant l'étude, les patients étaient autorisés à prendre un médicament de secours, c.-à-d., un analogue de la somatostatine à courte durée d'action, et des antidiarrhéiques pour le soulagement de leurs symptômes, mais ils devaient prendre une dose stable de leur analogue de la somatostatine à longue durée d'action durant toute la période de traitement à double insu. Ils ont pris XERMELO au plus 15 minutes avant les repas ou dans l'heure qui suivait.

13.2 Résultats des études

Étude TELESTAR

Le critère d'évaluation principal était la variation du nombre moyen de selles par jour par rapport au nombre initial, la moyenne ayant été établie sur l'ensemble de la période de traitement à double insu de 12 semaines. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la variation de l'excrétion urinaire de 5-HIAA entre l'évaluation initiale et la 12^e semaine du traitement, le nombre moyen d'épisodes de rougeurs cutanées par jour établi sur l'ensemble de la période de traitement à double insu de 12 semaines et la fréquence moyenne de la douleur abdominale établie sur l'ensemble de la période de traitement à double insu de 12 semaines.

L'efficacité de XERMELO a été démontrée par une réduction significativement plus marquée de la fréquence des selles, dont la moyenne a été établie sur l'ensemble de la période de traitement de 12 semaines, avec les deux doses de télotristat éthyl étudiées en comparaison du placebo ($p < 0,001$). La fréquence des selles a été comparable entre les groupes XERMELO à 250 mg 3 fois par jour et télotristat éthyl à 500 mg 3 fois par jour. Une différence statistiquement significative a également été observée avec XERMELO à 250 mg 3 fois par jour pour ce qui est de la réduction de la fréquence des selles à la 12^e semaine du traitement, du pourcentage de patients ayant obtenu une réponse durable (tableau 5) et de la diminution de l'excrétion urinaire de 5-HIAA sur 24 heures à la 12^e semaine, par rapport au placebo.

Tableau 5 – Réponse au traitement d’après la fréquence des selles (étude TELESTAR)

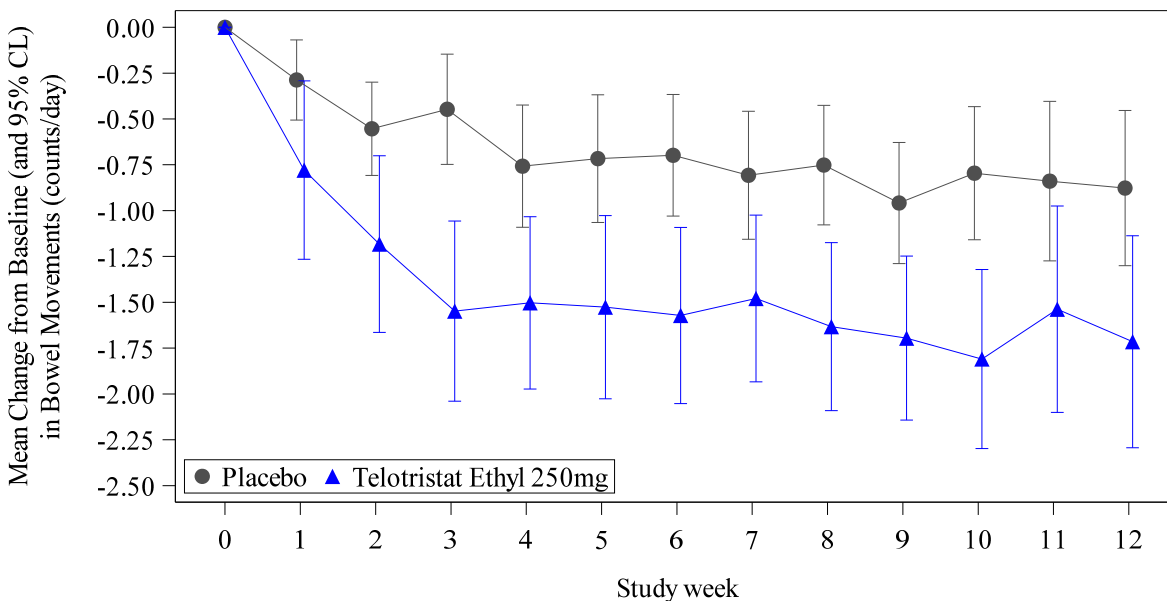
	Paramètre	XERMELO à 250 mg 3 fois par jour	Placebo
N^{bre} de selles par jour à l’évaluation initiale	N ^{bre} de patients	45	45
	Moyenne initiale (é.t.)	6,1 (2,07)	5,2 (1,35)
Critère principal : variation du nombre moyen de selles par jour sur 12 semaines, par rapport à l’évaluation initiale	N ^{bre} de patients	45	45
	Variation moyenne sur 12 semaines (é.t.)	-1,4 (1,37)	-0,6 (0,83)
	Différence de la moyenne arithmétique par rapport au placebo (LC à 95 %)	-0,8 (de -1,28 à -0,34)	–
	Estimation de la différence d’effet thérapeutique (LC à 97,5 %) ^a	-0,8 ^b (de -1,26 à -0,29)	–
Variation du nombre moyen de selles par jour à 12 semaines, par rapport à l’évaluation initiale	N ^{bre} de patients	36	35
	Variation moyenne à 12 semaines (é.t.)	-1,7 (1,71)	-0,9 (1,23)
	Différence de la moyenne arithmétique par rapport au placebo (LC à 95 %)	-0,8 (de -1,55 à -0,13)	–
	Estimation de la différence d’effet thérapeutique (LC à 95 %) ^a	-0,7 ^c (de -1,40 à -0,05)	–
Pourcentage de patients présentant une réponse durable*	N ^{bre} de patients	45	45
	Répondeurs, n (%)	20 (44,4)	9 (20,0)
	Rapport de cotes ^d (LC à 95,0 %)	3,5 ^e (de 1,33 à 9,16)	–
LC = limite de confiance; é.t. = écart type.			
a. Les tests statistiques ont été effectués à l’aide du test de la somme des rangs de Wilcoxon avec 2 échantillons bloqués (test de van Elteren) et stratifiés en fonction de l’excrétion urinaire de 5-HIAA au moment de la répartition aléatoire. Les LC se fondent sur l’estimateur de Hodges-Lehmann de la différence appariée médiane.			
b. $p < 0,001$			
c. $p = 0,07$			
d. Les tests statistiques, les rapports de cotes et les LC se fondent sur un modèle de régression logistique dans lequel la variable dépendante était le répondeur; les effets fixes étaient le groupe de traitement et la stratification en fonction de l’excrétion urinaire de 5-HIAA au moment de la répartition aléatoire; et la covariable était le nombre initial moyen de selles par jour.			
e. $p = 0,011$			
* Les patients présentant une réponse durable étaient définis comme des répondeurs ayant obtenu une réduction d’au moins 30 % de leur nombre de selles par jour pendant au moins 50 % de la durée de la période de traitement à double insu de 12 semaines de l’étude.			

Les diminutions de l’excrétion urinaire de 5-HIAA par rapport aux valeurs initiales ont été statistiquement significatives à la 12^e semaine pour XERMELO à 250 mg 3 fois par jour par rapport au placebo. L’excrétion urinaire de 5-HIAA au départ était de 92,6 mg/24 h pour les patients traités par XERMELO à 250 mg 3 fois par jour et de 81,0 mg/24 h pour les patients traités par le placebo. Le pourcentage de variation de l’excrétion urinaire de 5-HIAA entre le début de l’étude et la 12^e semaine a été une diminution de 42,3 % chez les patients traités par XERMELO à 250 mg 3 fois par jour et une augmentation de 14,4 % chez les patients traités par

le placebo, pour une diminution liée au traitement significative de 56,7 % en faveur de XERMELO à 250 mg 3 fois par jour.

La figure 1 présente les résultats d'efficacité hebdomadaires d'après la fréquence des selles de XERMELO à 250 mg, en comparaison du placebo.

Figure 1 – Variation moyenne, par rapport à l'évaluation initiale, du nombre de selles par semaine de l'étude TELESTAR durant la période de traitement à double insu (population en intention de traiter)



Note: This figure plots the arithmetic mean and 95% confidence limits (CL) (based on normal approximation) of the change from Baseline in the number of daily bowel movements (counts/day) averaged at each week.

[graph translation]

Mean Change from Baseline... = Variation moyenne du nombre de selles par jour par rapport à l'évaluation initiale (LC à 95 %)

Placebo = Placebo

Telotristat Ethyl 250mg = Télotristat éthyl à 250 mg

Study week = Semaine d'étude

Note : The figure plots... = Remarque : Cette figure illustre la moyenne arithmétique et les limites de confiance à 95 % (d'après une approximation normale) de la variation du nombre de selles par jour par rapport à l'évaluation initiale (nombre moyen de selles calculé chaque semaine).

[Please replace dots by comas in all values.]

Les proportions de patients ayant signalé une réduction de la fréquence quotidienne des selles par rapport à la valeur initiale, la moyenne ayant été établie sur l'ensemble de la période de traitement à double insu de 12 semaines, ont été les suivantes :

- patients ayant eu une réduction moyenne d'au moins 1 selle par jour : XERMELO à 250 mg (66,7 %) et placebo (31,1 %);
- patients ayant eu une réduction moyenne d'au moins 1,5 selle par jour : XERMELO à 250 mg (46,7 %) et placebo (20,0 %);

- patients ayant eu une réduction moyenne d'au moins 2 selles par jour : XERMELO à 250 mg (33,3 %) et placebo (4,4 %).

Les valeurs moyennes pour le nombre initial d'épisodes de rougeurs cutanées étaient de 2,8 par jour dans le groupe XERMELO à 250 mg et de 1,8 par jour dans le groupe placebo, respectivement. Aucune différence significative n'a été notée entre les groupes de traitement pour ce qui est du critère des rougeurs cutanées.

Au terme de la période de traitement à double insu de 12 semaines, 115 patients (85,2 %) ont été admis à la phase de prolongation ouverte de 36 semaines. Lors de cette phase de prolongation, tous les patients ont reçu la dose plus élevée de télotristat éthyl, c.-à-d., 500 mg 3 fois par jour. Une réduction absolue moyenne d'environ deux selles par jour en comparaison du nombre au moment de l'admission à l'étude de même qu'une diminution de l'excrétion urinaire et de la concentration plasmatique de 5-HIAA se sont maintenues tout au long de la phase de prolongation ouverte.

Étude TELECAST

Dans cette étude conçue selon une méthodologie semblable à celle de l'étude TELESTAR, 76 patients au total ont été évalués aux fins d'analyse de l'efficacité. L'âge moyen des sujets était de 63 ans (min.-max. : 35-84 ans), 55 % étaient de sexe masculin et 97 % étaient de race blanche. Tous les patients étaient atteints d'une tumeur neuroendocrine métastatique bien différenciée et du syndrome carcinoïde. La plupart des patients (92,1 %) avaient moins de 4 selles par jour, et seuls 9 patients ne suivaient pas de traitement par un analogue de la somatostatine. Durant l'étude, les patients étaient autorisés à prendre un médicament de secours, c.-à-d., un analogue de la somatostatine à courte durée d'action, et des antidiarrhéiques pour le soulagement de leurs symptômes.

Le critère d'évaluation principal était la variation de l'excrétion urinaire de 5-HIAA entre le début de l'étude et la 12^e semaine. Au départ, l'excrétion urinaire moyenne de 5-HIAA était de 69,1 mg/24 h dans le groupe XERMELO à 250 mg (n = 17) et de 84,8 mg/24 h dans le groupe placebo (n = 22). Le pourcentage de variation de l'excrétion urinaire de 5-HIAA à la 12^e semaine par rapport aux valeurs initiales a été de -33,2 % dans le groupe XERMELO à 250 mg, comparativement à +97,7 % dans le groupe placebo, et la différence estimative entre les traitements a été de -54,0 % (LC à 95% : -85,0 à -25,1; $p < 0,001$).

À l'évaluation initiale, le nombre moyen de selles par jour était de 2,5 et de 2,2 dans les groupes XERMELO à 250 mg 3 fois par jour (n = 25) et placebo (n = 25), respectivement. La variation observée du nombre quotidien de selles par rapport aux valeurs initiales, la moyenne étant établie pour la période de 12 semaines, a été de -0,5 et de +0,1 dans les groupes XERMELO à 250 mg et placebo, respectivement. Il y a eu une réponse durable chez 10 (40 %) des 25 patients du groupe XERMELO à 250 mg, et chez aucun (0 %) des patients du groupe placebo ($p = 0,001$). Une réponse durable est définie dans le [tableau 5](#) ci-dessus.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité de doses répétées

Dans une étude de 26 semaines sur la toxicité de doses répétées menée auprès de rats, le télotristat étiprate a été administré à des doses de 50, 200 et 500 mg/kg par jour, 1 fois par jour. Aux doses de 200 et de 500 mg/kg par jour, une dégénérescence ou une nécrose des portions glandulaires et/ou non glandulaires de l'estomac et/ou une augmentation des gouttelettes protéiniques dans les portions glandulaires ont été observées. Après une période de rétablissement de quatre semaines, les altérations microscopiques observées dans le tractus gastro-intestinal n'étaient plus décelables. On ignore la pertinence de ces observations pour l'humain. La dose sans effet négatif observable a été considérée comme étant de 50 mg/kg par jour, ce qui est environ 0,4 fois l'exposition chez l'humain (d'après l'ASC₀₋₂₄ des fractions liées et non liées) à la dose maximale recommandée chez l'humain de 750 mg par jour pour le métabolite actif LP-778902.

Dans une étude sur la toxicité de doses répétées de 39 semaines menée auprès de chiens, le télotristat étiprate a été administré à des doses de 75, 150 et 300 mg/kg par jour 1 fois par jour. Les signes cliniques se limitaient à une augmentation de la fréquence des selles liquides, avec toutes les doses. Cette observation n'a pas été jugée défavorable. La dose sans effet négatif observable a été considérée comme étant de 300 mg/kg par jour, ce qui représente environ 20 fois l'exposition chez l'humain (d'après l'ASC₀₋₂₄ des fractions liées et non liées) à la dose maximale recommandée chez l'humain de 750 mg par jour pour le métabolite actif LP-778902.

Cancérogénicité

Dans une étude de 26 semaines menée auprès de souris transgéniques (Tg-rasH2), le télotristat étiprate a été administré à des doses de 30, 100 et 300 mg/kg par jour 1 fois par jour. Aucune incidence accrue de lésions néoplasiques n'a été notée. La dose sans effet observable pour les effets tumorigènes a été considérée comme étant de 300 mg/kg par jour, ce qui représente quelque 10 à 15 fois l'exposition chez l'humain (d'après l'ASC₀₋₂₄ totale des fractions liées et non liées) à la dose maximale recommandée chez l'humain de 750 mg par jour pour le métabolite actif LP-778902.

Génotoxicité

Le télotristat étiprate s'est révélé négatif au test d'Ames *in vitro*, au test d'aberration chromosomique *in vitro* effectué sur des cellules ovariennes de hamster chinois et au test du micronoyau réalisé *in vivo* chez des rats. Le métabolite actif, le télotristat, a aussi été soumis au test d'Ames *in vitro* et au test d'aberration chromosomique *in vitro* effectué sur des cellules ovariennes de hamster chinois, et les résultats ont été négatifs.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce menée chez des rats, le télotristat étiprate a été administré à des doses de 100, 200 et 500 mg/kg par jour 1 fois par jour. Aucun effet négatif n'a été observé sur la fertilité des rats et des rates, et la dose sans effet négatif observable a été considérée comme étant de 500 mg/kg par jour pour la toxicité parentale et la viabilité embryofœtale, ce qui représente quelque 2 à 3 fois l'exposition chez l'humain (d'après l'ASC₀₋₂₄ des fractions liées et non liées) à la dose maximale recommandée chez l'humain de 750 mg par jour pour le métabolite actif LP-778902.

Dans une étude sur le développement embryofœtal menée chez des rats, le télotristat étiprate a été administré à des doses de 250, 500 et 750 mg/kg par jour, 1 fois par jour, du 7^e au 17^e jour de la gestation. Une toxicité maternelle (mortalité, réduction du gain de poids corporel et de la consommation de nourriture) a été notée à la dose de 750 mg/kg par jour. Aucun effet défavorable sur le développement embryofœtal, y compris une tératogénicité, n'a été noté. La dose sans effet négatif observable a été considérée comme étant de 500 mg/kg par jour pour la toxicité maternelle et de 750 mg/kg ou plus par jour pour le développement embryofœtal, ce qui représente respectivement environ 4 fois et 7 fois l'exposition chez l'humain (d'après l'ASC₀₋₂₄ totale des fractions liées et non liées) à la dose maximale recommandée chez l'humain de 750 mg par jour pour le métabolite actif LP-778902.

Dans une étude sur le développement embryofœtal menée chez des lapins, le télotristat étiprate a été administré à des doses de 125, 250 et 500 mg/kg par jour, 1 fois par jour, du 7^e au 19^e jour de la gestation. Une toxicité maternelle (mortalité, réduction du gain de poids corporel et de la consommation de nourriture) a été notée aux doses de 250 et 500 mg/kg par jour. La toxicité maternelle a été associée à une perte post-implantatoire aux mêmes doses, et à une réduction du poids fœtal à la dose de 500 mg/kg par jour. Aucun effet tératogène n'a été décelé. La dose sans effet négatif observable pour la toxicité maternelle et le développement embryofœtal a été considérée comme étant de 125 mg/kg par jour, ce qui est environ 4 fois l'exposition chez l'humain (d'après l'ASC₀₋₂₄ totale des fractions liées et non liées) à la dose maximale recommandée chez l'humain de 750 mg par jour pour le métabolite actif LP-778902.

Dans une étude sur le développement pré- et postnatal menée chez des rats, le télotristat étiprate a été administré à des doses de 100, 200 et 500 mg/kg par jour, 1 fois par jour, du 6^e jour de la gestation au 20^e jour de la lactation. Aucune toxicité maternelle n'a été observée. Chez les ratons nés des mères ayant reçu la dose de 500 mg/kg par jour, l'incidence de mortalité a été accrue dans les 4 premiers jours de la période postnatale. Chez les ratons survivants, aucune autre anomalie n'a été détectée en ce qui a trait à la croissance, au développement, à l'apprentissage et à la mémoire ou à la performance de reproduction. La dose sans effet négatif observable a été considérée comme étant de 500 mg/kg par jour pour la toxicité maternelle et de 200 mg/kg par jour pour les ratons survivants, ce qui représente respectivement environ 4 fois et 2 fois l'exposition chez l'humain (d'après l'ASC₀₋₂₄ totale des fractions liées et non liées) à la dose maximale recommandée chez l'humain de 750 mg par jour pour le métabolite actif LP-778902.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE
ET EFFICACE DU MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

**XERMELO^{MC}
comprimés de télotristat éthyl (sous forme de télotristat étiprate)**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **XERMELO** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **XERMELO** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on XERMELO?

- Ce médicament est utilisé chez les adultes pour traiter la diarrhée causée par un trouble appelé « syndrome carcinoïde ».
- XERMELO est utilisé si la diarrhée n'est pas bien maîtrisée par l'injection d'autres médicaments appelés « analogues de la somatostatine » (lanréotide ou octréotide). Vous devez continuer de recevoir des injections de ces médicaments lorsque vous prenez XERMELO.

Comment XERMELO agit-il?

Le syndrome carcinoïde survient lorsqu'une tumeur cancéreuse libère des substances chimiques dans la circulation sanguine et cause des symptômes, tels que :

- diarrhée et douleurs abdominales (douleurs à l'estomac);
- rougeurs cutanées, plus particulièrement au visage;
- baisse de la pression sanguine;
- éruptions cutanées;
- perte de poids.

Les symptômes varient d'une personne à l'autre. XERMELO agit en réduisant la quantité d'une substance chimique appelée sérotonine, produite par la tumeur, ce qui peut diminuer le nombre de selles.

Quels sont les ingrédients de XERMELO?

Ingrédient médicamenteux : télotristat éthyl (sous forme de télotristat étiprate)

Ingrédients non médicamenteux : alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, lactose anhydre, macrogol 3350, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc

Sous quelles formes se présente XERMELO?

Comprimés de 250 mg

XERMELO ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique au télotristat ou à tout autre ingrédient de ce médicament.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre XERMELO. Informez-le de tous vos problèmes ou états de santé, notamment si vous :

- avez des problèmes de foie. Votre professionnel de la santé pourrait décider de réduire la dose quotidienne de XERMELO;
- avez des problèmes rénaux graves;
- avez une intolérance à certains sucres, car XERMELO contient du lactose;
- êtes enceinte, croyez l'être ou prévoyez le devenir. XERMELO n'est pas recommandé pendant la grossesse;
- allaitez ou prévoyez allaiter. Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez XERMELO. On ignore si XERMELO passe dans le lait maternel.

Autres mises en garde

Problèmes de foie

Votre professionnel de la santé demandera des analyses de sang avant que vous commenciez à prendre XERMELO et pendant votre traitement par celui-ci. Il veut ainsi s'assurer que votre foie fonctionne normalement.

Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez l'un ou l'autre des signes et des symptômes suivants, qui laissent supposer que votre foie ne fonctionne pas normalement :

- maux de cœur (nausées) ou vomissements inexpliqués, urine anormalement foncée, jaunissement de la peau ou des yeux, douleur dans la partie supérieure droite du ventre.

Constipation

XERMELO réduit le nombre de selles. Dans certains cas, toutefois, il peut trop réduire le nombre de selles et causer la constipation. Parfois, la constipation peut être sévère. Si vous notez que vous n'avez pas beaucoup de selles ou pensez que vous pourriez être constipé, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Dépression

Certains patients prenant XERMELO ont eu des symptômes de dépression, une humeur dépressive et une perte d'intérêt.

Contraception

Les femmes doivent utiliser une méthode de contraception efficace lorsqu'elles prennent XERMELO. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes contraceptives qui peuvent vous convenir.

Enfants et adolescents

XERMELO n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

Capacité de conduire et de faire fonctionner des machines

XERMELO peut réduire votre capacité de conduire, d'utiliser des outils ou de faire fonctionner des machines. Si vous êtes fatigué, vous devez attendre de vous sentir mieux avant de prendre le volant, d'utiliser des outils ou de faire fonctionner des machines.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec XERMELO :

- les médicaments utilisés dans le traitement de la diarrhée. XERMELO et ces médicaments réduisent le nombre de selles et, pris en association, ils peuvent causer une grave constipation;
- les médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie, comme l'acide valproïque;
- les médicaments utilisés dans le traitement de la tumeur cancéreuse, comme le sunitinib ou l'évérolimus;
- les médicaments utilisés dans le traitement de la dépression, comme le bupropion ou la sertraline;
- les médicaments utilisés pour éviter le rejet après une greffe, comme la cyclosporine;
- les médicaments utilisés pour abaisser les taux de cholestérol, comme la simvastatine;
- les contraceptifs oraux qui contiennent de l'œstrogène;
- les médicaments utilisés dans le traitement de la tension artérielle élevée, comme l'amlodipine;
- le midazolam, utilisé avant une intervention chirurgicale pour provoquer la somnolence et diminuer l'anxiété.

Comment prendre XERMELO

- Prenez toujours XERMELO tel que vous l'a indiqué votre professionnel de la santé. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé décidera de la durée de votre traitement par XERMELO. N'arrêtez pas de prendre XERMELO sans lui en parler.
- Prenez toujours XERMELO avec un repas ou des aliments.
- Vous devez continuer de recevoir un analogue de la somatostatine (lanréotide ou octréotide) par injection pendant votre traitement par XERMELO.
- Si vous recevez l'octréotide à courte durée d'action, il doit être administré 30 minutes après la prise de XERMELO.

Dose habituelle chez les adultes

La dose recommandée est de 1 comprimé (250 mg) 3 fois par jour.

Si vous avez des problèmes de foie, votre professionnel de la santé pourrait réduire votre dose quotidienne de XERMELO.

Surdose

Si vous prenez trop de XERMELO, vous pourriez avoir des maux de cœur (nausées), vomir, avoir la diarrhée ou avoir mal à l'estomac. Si cela vous arrive, consultez un professionnel de la santé. Emportez l'emballage du médicament.

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de XERMELO, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose, sautez cette dose et prenez la dose suivante au moment habituel. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à XERMELO?

Lorsque vous prenez XERMELO, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- douleur à l'estomac (douleur abdominale)
- sensation de fatigue ou de faiblesse
- gaz (flatulence)
- fièvre
- maux de tête
- ballonnements
- diminution de l'appétit
- nausées
- sécheresse de la peau
- éruptions cutanées
- rougeurs
- infection des voies urinaires

XERMELO peut causer des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera du moment de demander des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
INCONNU Problèmes de foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine anormalement foncée, douleur dans la partie supérieure droite du ventre, nausées, vomissements, perte d'appétit		X	
FRÉQUENT Constipation : passage de peu de selles ou aucune évacuation de selles en une semaine, selles dures ou grumeleuses, efforts pour évacuer les selles		X	
Œdème périphérique : enflure des jambes, des chevilles ou des pieds	X		
Dépression : sentiment de tristesse, humeur dépressive, perte d'intérêt pour les activités quotidiennes		X	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver le médicament à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption inscrite sur la boîte et la plaquette alvéolée (après « EXP »). La date limite d'utilisation correspond au dernier jour du mois indiqué.

Pour en savoir plus sur XERMELO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez l'obtenir sur le site Web de Santé Canada, à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>, sur le site Web du fabricant, à <http://ipsen.ca/?lang=fr>, ou encore en composant le 1-855-215-2288.

Le présent feuillet a été rédigé par Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc.

Dernière révision : 9 octobre 2018