

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xermelo® 250 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Telotristatetiprat entsprechend 250 mg Telotristatethyl.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 168 mg Lactose (wasserfrei).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis cremeweiß, ovale Filmtabletten (ca. 17 mm lang und 7,5 mm breit) mit Prägung 'T-E' auf der einen und '250' auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xermelo ist indiziert zur Behandlung der Karzinoid-Syndrom-bedingten Diarrhö in Kombination mit einer Somatostatin-Analogen (SSA)-Therapie bei Erwachsenen mit unzureichender Kontrolle unter SSA-Therapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist 250 mg dreimal täglich (tid).

Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass das klinische Ansprechen in der Regel innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird.

Es wird empfohlen, den Nutzen der Fortsetzung der Therapie bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeit nicht anspricht, neu zu bewerten.

Basierend auf der beobachteten hohen interindividuellen Variabilität kann die Akkumulation in einer Untergruppe von Patienten mit Karzinoid-Syndrom nicht ausgeschlossen werden. Daher wird die Einnahme höherer Dosen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Versäumte Dosis

Wenn die Einnahme einer Dosis versäumt wurde, sollten die Patienten die darauffolgende Dosis zur üblichen Zeit einnehmen. Patienten sollten nicht die doppelte Dosis einnehmen, um die versäumte Dosis nachzuholen.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Für ältere Patienten sind keine spezifischen Dosierungsempfehlungen verfügbar (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen Studien für Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung sollten mit Vorsicht behandelt werden. Für Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung sind keine spezifischen Dosierungsempfehlungen verfügbar.

Die Einnahme von Telotristat wird nicht empfohlen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung, die eine Dialyse benötigen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score A) kann, abhängig von der Verträglichkeit, eine Dosisreduktion auf 250 mg zweimal täglich erforderlich sein. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score B) kann, abhängig von der Verträglichkeit, eine Dosisreduktion auf 250 mg einmal täglich erforderlich sein. Die Anwendung von Telotristat wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score C) nicht empfohlen, da keine Daten vorliegen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet Karzinoid-Syndrom keinen relevanten Nutzen von Telotristat bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Xermelo sollte mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anstieg hepatischer Enzyme

In klinischen Studien wurden erhöhte Leberenzymwerte beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls klinisch indiziert, werden Laboruntersuchungen zur Kontrolle der Leberenzyme vor und während der Therapie mit Telotristat empfohlen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird eine kontinuierliche Überwachung auf unerwünschte Ereignisse und auf eine Verschlechterung der Leberfunktion empfohlen.

Bei Patienten, die Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung schließen lassen, sollten die Leberenzymwerte überprüft werden, und die Behandlung mit Telotristat sollte abgebrochen werden, wenn eine Leberschädigung vermutet wird. Die Therapie mit Telotristat sollte nicht wieder aufgenommen werden, es sei denn, die Leberschädigung kann auf eine andere Ursache zurückgeführt werden.

Verstopfung

Telotristat verringert die Stuhlfrequenz. Verstopfung wurde bei Patienten, die eine höhere Dosis (500 mg) eingenommen haben, berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Verstopfung überwacht werden. Wenn Verstopfung auftritt,

sollte die Anwendung von Telotristat und anderen Begleittherapien, die Einfluss auf die Darmtätigkeit haben, neu bewertet werden.

Depressive Störungen

In klinischen Studien wurde bei einigen mit Telotristat oder Placebo behandelten Patienten über Depression, depressive Verstimmung und vermindertes Interesse berichtet. Ein kausaler Zusammenhang zwischen depressiven Störungen und Telotristat wurde nicht nachgewiesen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, alle Symptome bezüglich Depression, depressiver Verstimmung und vermindertem Interesse ihrem Arzt zu melden.

Lactose-Intoleranz

Xermelo enthält Lactose als sonstigen Bestandteil. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Effekt anderer Arzneimittel auf Xermelo

Kurzwirkendes Octreotid

Die gleichzeitige Gabe von kurzwirkendem Octreotid und Xermelo verringerte signifikant die systemische Exposition von Telotristatethyl und Telotristat, seinem aktiven Metaboliten (siehe Abschnitt 5.2). Kurzwirkendes Octreotid sollte mindestens 30 Minuten nach Gabe von Xermelo gegeben werden, sofern die Behandlung mit kurzwirkendem Octreotid in Kombination mit Xermelo erforderlich ist.

Carboxylesterase (CES)-Inhibitoren

Loperamid verursachte eine < 30%ige Abnahme der Bildung von Telotristat (aktiver Metabolit) *in vitro* (siehe Abschnitt 5.2). In klinischen Phase-3-Studien wurde Telotristat routinemäßig mit Loperamid kombiniert, ohne Anzeichen von Sicherheitsbedenken.

Effekt von Xermelo auf andere Arzneimittel

CYP2B6 Substrate

Telotristat induziert CYP2B6 *in vitro* (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Xermelo könnte die Wirksamkeit anderer Arzneimittel, die CYP2B6 Substrate (z. B. Valproinsäure, Bupropion, Sertralin) sind, verringern, indem es ihre systemische Exposition herabsetzt. Eine Überwachung auf suboptimale Wirksamkeit wird empfohlen.

CYP3A4 Substrate

Die gleichzeitige Anwendung mit Xermelo kann die Wirksamkeit von Arzneimitteln, die CYP3A4 Substrate sind (z. B. Midazolam, Everolimus, Sunitinib, Simvastatin, Ethinylestradiol, Amlodipin, Cyclosporin), durch Herabsetzen der systemischen Exposition verringern (siehe Abschnitt 5.2). Eine Überwachung auf suboptimale Wirksamkeit wird empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Telotristat auf eine zuverlässige Kontrazeption zu achten.

Schwangerschaft

Es gibt keine Daten zur Einnahme von Telotristat bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Die Einnahme von Xermelo wird während der Schwangerschaft und für Frauen im gebärfähigen Alter ohne Kontrazeption nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Telotristatethyl und sein Metabolit in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Patientinnen sollten während der Behandlung mit Telotristat nicht stillen.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Auswirkung von Telotristat auf die humane Fertilität durchgeführt.

Telotristat hatte in tierexperimentellen Studien keine Auswirkung auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Telotristat hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Einnahme von Telotristat kann Müdigkeit auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten bei mit Telotristat behandelten Patienten berichteten Nebenwirkungen waren Abdominalschmerzen (26 %), Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht (11 %) und Müdigkeit (10 %). Sie waren in der Regel von leichter bis mäßiger Intensität. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung, die zum Abbruch der Behandlung mit Telotristat führte, war Abdominalschmerzen bei 7,1 % (5/70) der Patienten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die berichteten Nebenwirkungen aus einem zusammengefassten Sicherheitsdatensatz von 70 Patienten mit Karzinoid-Syndrom, die Telotristatethyl 250 mg tid in Kombination mit einer SSA-Therapie in Placebo-kontrollierten klinischen Studien erhielten, sind in Tabelle 1 gelistet. Die Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien unter Verwendung folgender Definitionen gelistet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**Anstieg hepatischer Enzyme**

Bei Patienten unter Therapie mit Telotristat wurden erhöhte ALT- oder ALP-Werte berichtet, die > 3 -fach bzw. > 2 -fach über der Obergrenze der Normalwerte lagen; die meisten Fälle wurden nach Einnahme einer höheren Dosis (500 mg) berichtet. Diese waren nicht mit einer gleichzeitigen Erhöhung des Gesamt-Serum-Bilirubin-Spiegels

Tabelle 1: In klinischen Studien berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerzen ^a	Aufgeblähtes Abdomen, Verstopfung, Flatulenz
Leber- und Gallenerkrankungen	Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht ^b	Alanin-Amino-Transferase (ALT) erhöht, Aspartat-Amino-Transferase (AST) erhöht, alkalische Phosphatase (ALP) im Blut erhöht
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	periphere Ödeme, Pyrexie

^a Abdominalschmerzen (umfasst obere und untere Abdominalschmerzen)

^b Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht (umfasst die bevorzugten Bezeichnungen Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, Gamma-Glutamyl-Transferase- und Leberfunktionstestwerte abnorm/hepatisches Enzym erhöht, wobei Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht war).

assoziiert. Die Erhöhungen waren bei Dosisunterbrechung oder -reduktion weitestgehend reversibel oder normalisierten sich unter Beibehaltung der Behandlung mit der gleichen Dosis. In Hinblick auf die klinische Überwachung von erhöhten Leberenzymwerten, siehe Abschnitt 4.4.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Das am häufigsten berichtete unerwünschte Ereignis bei mit Telotristatethyl 250 mg tid behandelten Patienten waren Abdominalschmerzen (25,7 %; 18/70) vs. Placebo (19,7 %; 14/71). Aufgeblähtes Abdomen wurde bei 7,1 % der Patienten (5/70), die Telotristatethyl 250 mg tid erhielten, berichtet, gegenüber 4,2 % in der Placebo-Gruppe (3/71). Flatulenz wurde bei 5,7 % der Patienten (4/70) in der Telotristatethyl-250 mg bzw. bei 1,4 % (1/71) in der Placebo-Gruppe beobachtet. Die meisten Nebenwirkungen waren von leichter oder mäßiger Intensität und führten zu keinen Einschränkungen in der Studienbehandlung.

Verstopfung wurde für 5,7 % der Patienten (4/70) in der Telotristatethyl-250-mg-Gruppe und für 4,2 % der Patienten (3/71) in der Placebo-Gruppe berichtet. Schwere Verstopfung wurde bei 3 mit einer höheren Dosis (500 mg) behandelten Patienten der Gesamtsicherheitspopulation (239 Patienten) beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

- In Deutschland über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>
- In Österreich über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 ÜberdosierungSymptome

Die klinische Erfahrung zur Überdosierung von Telotristat beim Menschen ist begrenzt. Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Diarrhö, Abdominalschmerzen und Erbrechen wurden für gesunde Probanden, die in einer Phase-1-Studie eine Einzeldosis von 1.500 mg erhielten, berichtet.

Behandlung einer Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung sollte eine allgemein symptomorientierte Behandlung einschließen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: {noch nicht zugewiesen}, ATC-Code: {noch nicht zugewiesen}

Wirkmechanismus

Sowohl die Prodrug (Telotristatethyl) als auch ihr aktiver Metabolit (Telotristat) sind Inhibitoren der L-Tryptophan-Hydroxylasen (TPH1 und TPH2, die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte in der Serotoninbiosynthese). Serotonin spielt eine entscheidende Rolle in mehreren wichtigen physiologischen Prozessen, einschließlich Sekretion, Motilität, Entzündung und Wahrnehmung des Gastrointestinaltrakts. Es wird bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom übersezerniert. Durch die Hemmung von peripherer TPH1 reduziert Telotristat die Produktion von Serotonin und lindert dadurch die Symptome, die mit dem Karzinoid-Syndrom assoziiert sind.

Pharmakodynamische Wirkungen

In Phase-1-Studien führten Dosisgaben von Telotristatethyl (Dosisbereich: 100 mg einmal täglich bis 500 mg tid) bei gesunden Probanden für Serotonin (Vollblut) und für den 24-Stunden-5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES)-Wert im Urin zu einer statistisch signifikanten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert, verglichen mit Placebo. Bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom führte Telotristat zu einer statistisch signifikanten Abnahme von 5-HIES (Urin) (siehe Tabelle 3 auf Seite 4 bezüglich TELESTAR und die bereitgestellten Informationen zu TELECAST).

Statistisch signifikante Abnahmen von 5-HIES (Urin) wurden in beiden Phase-3-Studien für Telotristatethyl 250 mg tid gezeigt, verglichen mit Placebo.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Telotristat zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms bei Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren unter SSA-Therapie wurden bei erwachsenen Patienten in einer 12-wöchigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten, multizentrischen Phase-3-Studie nachgewiesen; diese umfasste eine 36-wöchige Verlängerungsphase, während der alle Patienten eine Open-Label-Behandlung mit Telotristat (TELESTAR Studie) erhielten.

Die Wirksamkeit wurde bei insgesamt 135 Patienten ausgewertet. Das Durchschnittsalter lag bei 64 Jahren (Bereich: 37 bis 88 Jahre), 52 % waren männlich und 90 % waren weißhäutig. Alle Patienten hatten gut differenzierte metastasierte neuroendokrine Tumoren und Karzinoid-Syndrom. Sie unterzogen sich einer SSA-Therapie und hatten ≥ 4 Stuhlgänge pro Tag.

Die Studie umfasste eine 12-wöchige doppelblinde Behandlungsphase (DBT), bei der die Patienten zunächst Placebo (N = 45), Telotristatethyl 250 mg (N = 45) oder eine höhere Dosis (Telotristatethyl 500 mg; N = 45) tid erhielten. Während der Studie war es den Patienten erlaubt, Notfallmedikation (kurzwirkende SSA-Therapie) und Antidiarrhoika zur Linderung der Symptome anzuwenden. Es war jedoch Voraussetzung, dass alle für die Dauer der DBT-Phase auf eine stabile Dosis der langwirkenden SSA-Therapie eingestellt waren. Xermelo wurde innerhalb von 15 Minuten vor oder innerhalb von 1 Stunde nach der Mahlzeit eingenommen.

Siehe Tabelle 2

Bei vollständiger Entfaltung der Wirkung von Telotristat (während der letzten 6 Wochen der DBT-Phase) lag der Anteil der Responder mit einer mehr als 30 %igen Abnahme der Anzahl der Stuhlgänge bei 51 % (23/45) in der 250-mg-Gruppe gegenüber 22 % (10/45) in der Placebo-Gruppe (post-hoc-Analyse).

In der 12-wöchigen DBT-Phase der Studie wurde die durchschnittliche wöchentliche Abnahme der Stuhl-Frequenz mit Telotristat bereits nach 3 Wochen beobachtet, wobei die größten Abnahmen in den letzten 6 Wochen der DBT-Phase auftraten, verglichen mit Placebo (siehe Abbildung 1).

Die Anteile der Patienten, die verglichen mit dem Ausgangswert über ein besonderes Ausmaß an Abnahme der Stuhl-Frequenz (gemittelt über 12 Wochen) berichteten, waren:

- Patienten mit einer mittleren Abnahme um mindestens 1 Stuhlgang pro Tag: 66,7 % (Telotristatethyl 250 mg) und 31,1 % (Placebo);
- Patienten mit einer mittleren Abnahme um mindestens 1,5 Stuhlgänge pro Tag: 46,7 % (Telotristatethyl 250 mg) und 20,0 % (Placebo);
- Patienten mit einer mittleren Abnahme um mindestens 2 Stuhlgänge pro Tag: 33,3 %

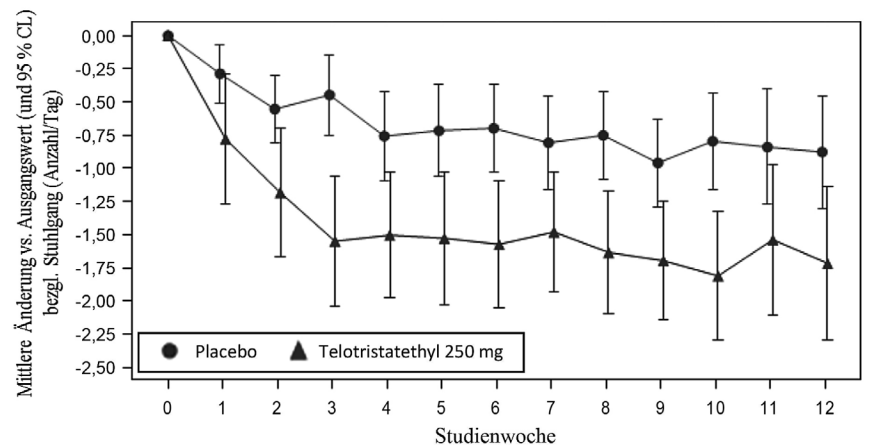
Tabelle 2: Ansprechen bezogen auf Stuhlgang (TELESTAR Studie)

	Parameter	Placebo	Telotristatethyl 250 mg tid
BM/Tag, Ausgangswert	Anzahl der Patienten	45	45
	Ausgangswert Mittelwert (SD)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
Primärer Endpunkt: Änderung BM/Tag vs. Ausgangswert, gemittelt über 12 Wochen	Anzahl der Patienten	45	45
	Änderung gemittelt über 12 Wochen: Mittelwert (SD)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
ANCOVA^a	Kleinstquadrat-Mittelwert Unterschiede	-	-0,6
	97,5 % CL für Unterschiede	-	-1,16; -0,06
	p-Wert	-	0,01
Patienten (%) mit dauerhaftem Ansprechen^b	Anzahl der Patienten	45	45
	Responder, N (%)	9 (20,0)	20 (44,4) ^c

BM = Stuhlgang (*bowel movement*); CL = Konfidenzgrenzen; tid = dreimal täglich; SD = Standardabweichung

- a. Kovarianzanalyse mit Behandlungsgruppe und 5-HIES (Urin)-Stratifizierung bei Randomisierung als feste Effekte und die Anzahl der Stuhlgänge (Ausgangswert) als feste Kovariante.
- b. Definiert als Anteil der Responder mit einer ≥ 30 %igen Reduktion der Anzahl der täglichen Stuhlgänge während ≥ 50 % der Zeit der DBT-Phase.
- c. p = 0,01

Abbildung 1: Mittlere Änderung vs. Ausgangswert bzgl. Stuhlgang pro Studienwoche während der DBT-Phase, Intent-to-Treat-Population



Hinweis: Die Abbildung zeigt das arithmetische Mittel und die 95 % Konfidenzgrenzen (CL) (basierend auf normaler Näherung) für die Änderung der Anzahl der täglichen Stuhlgänge (Anzahl/Tag) vs. Ausgangswert, gemittelt pro Woche.

(Telotristatethyl 250 mg) und 4,4 % (Placebo).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für die Endpunkte Flush und Abdominalschmerzen gefunden.

Eine post-hoc-Analyse zeigte, dass die durchschnittliche Anzahl der täglichen kurzwirkenden SSA-Injektionen, die zur Notfallbehandlung über die 12-wöchige DBT-Phase angewendet wurden, bei 0,3 und 0,7 in der Telotristatethyl-250-mg- bzw. Placebo-Gruppe lag.

Es wurde eine im Vorfeld festgelegte Patienten-Interview-Substudie durchgeführt, um bei 35 Patienten die Relevanz und klinische Bedeutung der Verbesserung der Symptome zu bewerten. Es wurden Fragen an Teilnehmer (verblindet) gestellt, um das Ausmaß der Veränderung, die während der Studie erlebt wurde, weiter zu charakterisieren. Es

gab 12 Patienten, die „sehr zufrieden“ waren, von diesen waren alle auf Telotristat eingestellt. Bei dem Anteil der Patienten, die „sehr zufrieden“ waren, wurden 0/9 (0 %) mit Placebo, 5/9 (56 %) mit Telotristatethyl 250 mg tid und 7/15 (47 %) mit einer höheren Dosis Telotristatethyl behandelt.

Insgesamt wurde die Studie von 18 Patienten (13,2 %) während der DBT-Phase vorzeitig abgebrochen; 7 Patienten in der Placebo-Gruppe, 3 in der Telotristatethyl-250-mg-Gruppe und 8 in der höheren Dosis-Gruppe. Am Ende der 12-wöchigen DBT-Phase traten 115 Patienten (85,2 %) der 36-wöchigen Open-Label-Verlängerungsphase bei, in der alle Patienten auf eine höhere Dosis Telotristatethyl (500 mg) tid aufdosiert wurden. Danach wurden die Patienten in eine Erweiterungsstudie (TELEPATH) inkludiert, um die Langzeitsicherheit von Telotristat zu untersuchen. In dieser Studie betrug die maximale Expositionsdauer mehr als 5 Jahre.

Tabelle 3: 5-HIES-Ausscheidung (Urin), Ausgangs- und Woche-12-Werte (TELESTAR Studie)

	Parameter	Placebo	Telotristatethyl 250 mg tid
u5-HIES Ausscheidung (mg/24 h), Ausgangswert	Anzahl der Patienten	44	42
	Ausgangswert, Mittelwert ^a (SD)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
Prozentuale Änderung der u5-HIES Ausscheidung (mg/24 h) vs. Ausgangswert in Woche 12	Anzahl der Patienten	28	32
	Prozentuale Änderung in Woche 12: Mittelwert (SD)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
	Schätzung der Behandlung	-	-53,4 ^c
	Unterschied (95 % CL) ^b	-	(-69,32; -38,79)

CL = Konfidenzgrenzen; tid = dreimal täglich; SD = Standardabweichung; u5-HIES = 5-Hydroxyindolessigsäure (Urin)

a. Ausgangsdaten für alle Patienten, für die zum Ausgangszeitpunkt Daten vorlagen.

b. In den statistischen Tests kam ein blockierter 2-Stichproben-Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (Van-Elteren-Test) zum Einsatz, der nach der 5-HIES (Urin)-Stratifizierung bei Randomisierung stratifiziert wurde. Die CL basierten auf dem Hodges-Lehmann-Schätzer der medianen gepaarten Differenz.

c. $p < 0,001$

In einer ähnlich geplanten Phase-3-Studie (TELECAST) wurde die Wirksamkeit bei insgesamt 76 Patienten ausgewertet. Das Durchschnittsalter lag bei 63 Jahren (Bereich: 35 bis 84 Jahre), 55 % waren männlich und 97 % weißhäutig.

Alle Patienten hatten gut differenzierte metastasierte neuroendokrine Tumoren mit Karzinoid-Syndrom. Die meisten Patienten (92,1 %) hatten weniger als 4 Stuhlgänge pro Tag und alle, mit Ausnahme von 9, waren unter SSA-Therapie.

Der primäre Endpunkt basiert auf der prozentualen Änderung für 5-HIES (Urin) in Woche 12, verglichen mit dem Ausgangswert. Die mittlere 5-HIES-Urin-Ausscheidung betrug als Ausgangswert 69,1 mg/24 Stunden in der 250-mg-Gruppe (N = 17) und 84,8 mg/24 Stunden in der Placebo-Gruppe (N = 22). Die prozentuale Änderung gegenüber dem Ausgangswert in Woche 12 betrug +97,7 % in der Placebo-Gruppe vs. -33,2 % in der 250-mg-Gruppe.

Die mittlere Anzahl der täglichen Stuhlgänge betrug als Ausgangswert 2,2 und 2,5 in der Placebo- (N = 25) bzw. 250-mg-Gruppe (N = 25). Die Änderung der täglichen Stuhlgänge vs. Ausgangswert, gemittelt über 12 Wochen, betrug +0,1 und -0,5 in der Placebo- bzw. 250-mg-Gruppe. Mit Telotristatethyl 250 mg zeigte sich, verglichen mit Placebo, eine verbesserte Stuhlkonsistenz, die mittels Bristol-Stuhlform-Skala bestimmt wurde. 40 % der Patienten (10/25) zeigten in der Telotristatethyl-250-mg-Gruppe dauerhaftes Ansprechen (Definition siehe Tabelle 2) vs. 0 % in der Placebo-Gruppe (0/26) ($p = 0,001$).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Telotristat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des Karzinoid-Syndroms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Telotristatethyl und seinem aktiven Metaboliten wurde bei gesunden Probanden und Patienten mit Karzinoid-Syndrom bestimmt.

Resorption

Nach oraler Gabe an gesunde Probanden wurde Telotristatethyl schnell resorbiert und fast vollständig zu seinem aktiven Metaboliten umgewandelt. Die maximalen Plasmaspiegel von Telotristatethyl wurden nach oraler Gabe in 0,53–2,00 Stunden erreicht und die seines aktiven Metaboliten in 1,50–3,00 Stunden. Nach der Gabe einer 500-mg-Einzeldosis Telotristatethyl (das Doppelte der empfohlenen Dosis) betrug die mittlere C_{max} und AUC_{0-inf} bei gesunden Probanden im nüchternen Zustand für Telotristatethyl 4,4 ng/ml und 6,23 ng • h/ml. Die mittlere C_{max} und AUC_{0-inf} waren 610 ng/ml und 2320 ng • h/ml für Telotristat.

Auch bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom unter langwirkender SSA-Therapie erfolgte eine schnelle Umwandlung von Telotristatethyl zu seinem aktiven Metaboliten. Eine hohe Variabilität (% CV-Bereich von 18 % bis 99 %) wurde bezüglich der pharmakokinetischen Parameter von Telotristatethyl und seines aktiven Metaboliten beobachtet. Die Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter für Telotristatethyl und den aktiven Metaboliten schienen zwischen Woche 24 und Woche 48 unverändert, was auf das Erreichen von Steady-State-Bedingungen in oder vor der Woche 24 hindeutet.

Nahrungsmittel-Effekt

In einer Studie zur Untersuchung des Nahrungsmittel-Effekts führte die Gabe von Telotristatethyl 500 mg zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit zu höheren Expositionen der Ausgangssubstanz (C_{max} , $AUC_{0-flast}$ und AUC_{0-inf} waren 112 %, 272 % und 264 % höher als im nüchternen Zustand) und seines aktiven Metaboliten (C_{max} , $AUC_{0-flast}$ und AUC_{0-inf} waren 47 %, 32 % und 33 % höher als im nüchternen Zustand).

Verteilung

Beide, Telotristatethyl und sein aktiver Metabolit, sind zu > 99 % an humane Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Nach oraler Gabe wird Telotristatethyl von Carboxylesterasen zu seinem aktiven und wesentlichen Metaboliten hydrolysiert. Der einzige Metabolit von Telotristat (aktiver Metabolit), der beständig > 10 % des gesamten Plasma-Arzneimittel-bezogenen Materials repräsentierte, war sein oxidativer, decarboxylierter, desaminierter Metabolit LP-951757. Die systemische Exposition gegenüber LP-951757 lag in der Massenbilanz-Studie bei ca. 35 % der systemischen Exposition gegenüber Telotristat (aktiver Metabolit). LP-951757 war *in vitro* pharmakologisch inaktiv bezüglich TPH1.

Wechselwirkungen

Cytochrome

CYP2B6

In vitro bewirkte Telotristat (aktiver Metabolit) eine konzentrationsabhängige Zunahme des CYP2B6-mRNA-Gehalts (> 2-fache Erhöhung und > 20 % der Positivkontrolle mit einem maximal beobachteten Effekt ähnlich der Positivkontrolle), was auf eine mögliche CYP2B6 Induktion hinweist (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A4

Basierend auf *In-vitro*-Befunden sind Telotristatethyl und sein aktiver Metabolit bei systemisch relevanten Konzentrationen keine Induktoren von CYP3A4. Das Potenzial von Telotristatethyl als Induktor von CYP3A4 wurde für Konzentrationen, die im Darm zu erwarten sind, aufgrund der geringen Löslichkeit *in vitro* nicht bestimmt.

In vitro hemmte Telotristatethyl CYP3A4, was auf eine mögliche Wechselwirkung mit CYP3A4-Substraten hinweist.

In vivo wurde in einer klinischen Studie zur Arzneimittelwechselwirkung (DDI) mit Midazolam (ein sensitives CYP3A4 Substrat) nach Gabe von Mehrfachdosen Telotristatethyl die systemische Exposition gegenüber gleichzeitig vorliegendem Midazolam signifikant verringert (siehe Abschnitt 4.5). Wenn 3 mg Midazolam nach 5-tägiger Behandlung mit Telotristatethyl 500 mg tid (das Doppelte der empfohlenen Dosis) gleichzeitig oral gegeben wurden, verringerten sich mittlere C_{max} und AUC_{0-inf} für Midazolam um 25 % bzw. 48 %, verglichen mit der alleinigen Gabe von Midazolam. Die mittlere C_{max} und AUC_{0-inf} für den aktiven Metaboliten 1'-Hydroxymidazolam wurden ebenfalls um 34 % bzw. 48 % verringert.

Andere CYPs

Basierend auf *In-vitro*-Befunden wird keine klinisch relevante Wechselwirkung mit anderen Cytochromen P450 erwartet.

Carboxylesterasen

In vitro zeigte Loperamid (CES2-Inhibitor) einen mäßigen Effekt auf den Metabolismus von Telotristatethyl, wodurch die Bildung von Telotristat um < 30 % (siehe Abschnitt 4.5) verringert wurde. *In vitro* hemmte Telotristatethyl CES2 mit einem IC_{50} -Wert von ca. 6,4 μ M.

Transporter

P-Glykoprotein (P-GP) und Multidrug Resistenz-assoziiertes Protein 2 (MRP-2)

In vitro hemmte Telotristatethyl P-GP; sein aktiver Metabolit zeigte dies jedoch nicht bei klinisch relevanten Konzentrationen.

Telotristatethyl hemmt MRP2-vermittelten Transport (98 % Hemmung).

In einer spezifischen klinischen DDI-Studie waren C_{max} und AUC von Fexofenadin (ein P-GP- und MRP-2-Substrat) um 16 % erhöht, wenn eine 180-mg-Einzeldosis von Fexofenadin nach 5-tägiger Behandlung mit Telotristatethyl 500 mg tid (das Doppelte der empfohlenen Dosis) gleichzeitig oral gegeben wurde. Aufgrund der beobachteten geringen Zunahme sind klinisch bedeutende Wechselwirkungen mit P-GP- und MRP-2-Substrate unwahrscheinlich.

Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP)

In vitro hemmt Telotristatethyl BCRP ($IC_{50} = 20 \mu M$); sein aktiver Metabolit Telotristat zeigte jedoch keine signifikante Hemmung der BCRP Aktivität ($IC_{50} > 30 \mu M$). Das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen durch Hemmung von BCRP wird *in vivo* als niedrig eingestuft.

Andere Transporter

Basierend auf *In-vitro*-Befunde wird keine klinisch relevante Wechselwirkung mit anderen Transportern erwartet.

Kurzwirkendes Octreotid

Eine Studie zur Untersuchung der Auswirkung von kurzwirkendem Octreotid (3 Dosen von 200 Mikrogramm, gegeben im Abstand von 8 Stunden) auf die Einzeldosis-Pharmakokinetik von Xermelo bei gesunden Probanden zeigte eine 83%ige und 81%ige Abnahme von C_{max} und AUC für Telotristatethyl bzw. Telotristat (siehe Abschnitt 4.5). Es wurde keine verringerte Exposition in einer 12-wöchigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten, multizentrischen Studie bei erwachsenen Patienten mit Karzinoid-Syndrom unter langwirkender SSA-Therapie beobachtet.

Elimination

Nach einer einmaligen oralen Dosis von 500 mg ^{14}C -Telotristatethyl wurden ca. 93 % der Dosis wiedergefunden. Die Mehrheit wurde über die Fäzes ausgeschieden, weniger als 1 % im Urin.

Die apparente Halbwertszeit von Telotristatethyl lag nach einer einmaligen oralen Gabe von 500 mg ^{14}C -Telotristatethyl bei gesunden Probanden bei ca. 0,6 Stunden und für seinen aktiven Metaboliten bei 5 Stunden. Nach Gabe von 500 mg tid betrug die apparente terminale Halbwertszeit ca. 11 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei mit 250 mg tid behandelten Patienten wurde eine leichte Akkumulation von Telotristat beobachtet, mit einem medianen Akkumulationsverhältnis basierend auf AUC_{0-4h} von 1,55 [Minimum, 0,25; Maximum, 5,00; N = 11, Woche 12], mit einer hohen interindividuellen Variabilität (% CV = 72 %). Bei mit 500 mg tid (das Doppelte der empfohlenen Dosis) behandelten Patienten wurde ein medianes Akkumulationsverhältnis basierend auf AUC_{0-4h} von 1,095 (Minimum, 0,274; Maximum, 11,46; N = 16, Woche 24) beobachtet, mit einer hohen interindividuellen Variabilität (% CV = 141,8 %). Basierend auf der beobachteten hohen interindividuellen Variabilität kann Akkumulation in einer Untergruppe

von Patienten mit Karzinoid-Syndrom nicht ausgeschlossen werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Menschen

Der Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Telotristatethyl und seines aktiven Metaboliten wurde nicht abschließend bewertet. Es wurde keine spezifische Studie in der älteren Bevölkerungsgruppe durchgeführt.

Nierenfunktionsstörung

Der Einfluss der Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Telotristatethyl und seines aktiven Metaboliten wurde nicht abschließend bewertet. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde keine spezifische Studie durchgeführt.

Es ist nicht zu erwarten, dass eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Clearance der Ausgangssubstanz oder ihres aktiven Metaboliten beeinflusst, da für Telotristatethyl nach oraler Gabe eine geringe renale Ausscheidung gezeigt wurde (weniger als 1 % der Dosis wurden im Urin wiedergefunden). Patienten mit leichter und mäßiger Nierenfunktionsstörung sollten mit Vorsicht behandelt werden. Die Einnahme von Telotristat wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen, da nur begrenzt Daten verfügbar sind.

Telotristat wurde bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung, die eine Dialyse benötigen, nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

In einer Studie zu Leberfunktionsstörungen, die mit einer Einzeldosis von 500 mg durchgeführt wurde, waren die Expositionen gegenüber der Ausgangssubstanz und ihres aktiven Metaboliten (basierend auf $AUC_{0-tlast}$) in Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (2,3- bzw. 2,4-fach) und in Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (3,2- bzw. 3,5-fach) erhöht, verglichen mit gesunden Probanden. Die Gabe einer Einzeldosis von 500 mg wurde gut vertragen. Die Einnahme von Telotristat wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen, da keine Daten dazu vorliegen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Eine 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudie ist noch nicht abgeschlossen.

Bei Ratten wurde eine Abnahme von Serotonin (5-HT) im Gehirn bei Dosen von ≥ 1.000 mg/kg/Tag Telotristatethyl per os beobachtet. Die 5-HIES-Spiegel im Gehirn waren bei allen untersuchten Telotristatethyl-Dosen unverändert. Dies entspricht dem ca. 14-fachen der humanen Exposition (AUC gesamt) bei einer MRHD (*Maximum Recommended Human Dose*) von 750 mg/Tag für den aktiven Metaboliten LP-778902.

In einer 26-wöchigen Toxizitätsstudie (wiederholte Gabe) bei Ratten wurde ein NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) von 50 mg/kg/Tag bestimmt. Dies entspricht dem ca. 0,4-fachen der humanen Exposition

(AUC gesamt) bei einer MRHD von 750 mg/Tag für den aktiven Metaboliten LP-778902. Bei Dosen von 200 und 500 mg/kg/Tag wurden Degeneration/Nekrosen in nicht-glandulären und/oder glandulären Anteilen des Magens und/oder vergrößerte Eiweißtröpfchen in den glandulären Anteilen beobachtet. Die mikroskopischen Veränderungen im Gastrointestinaltrakt waren in einer 4-wöchigen Erholungsphase reversibel. Die Relevanz dieser gastrointestinalen Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Bei Hunden wurde bei einer Dosis von 200 mg/kg/Tag und 30 mg/kg/Tag Telotristatethyl per os eine Abnahme der 5-HT- bzw. 5-HIES-Spiegel im Gehirn beobachtet. Dies entspricht ungefähr dem 21-fachen der humanen Exposition (AUC gesamt) bei einer MRHD von 750 mg/Tag für den aktiven Metaboliten LP-778902. Nach intravenöser Anwendung des aktiven Metaboliten wurde keine Abnahme der 5-HT- und 5-HIES-Spiegel im Gehirn beobachtet. Die klinische Bedeutung der 5-HIES-Abnahme mit oder ohne begleitender 5-HT-Abnahme im Gehirn ist nicht bekannt.

In einer 39-wöchigen Toxizitätsstudie (wiederholte Gabe) bei Hunden wurde ein NOAEL von 300 mg/kg/Tag bestimmt. Die klinischen Befunde waren für alle Dosen auf eine erhöhte Frequenz flüssiger Fäzes begrenzt. Dies entspricht dem ca. 20-fachen der humanen Exposition (AUC gesamt) bei einer MRHD von 750 mg/Tag für den aktiven Metaboliten LP-778902.

Bei Ratten gab es keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität. Die pränatale Entwicklung bei Ratten und Kaninchen wurde durch eine erhöhte pränatale Letalität (erhöhte frühe und späte Resorptionen) beeinflusst, während keine unerwünschten Wirkungen auf die postnatale Entwicklung bei Ratten festgestellt wurde. Der NOAEL für die paternale/maternale/pränatale und postnatale Toxizität beträgt bei Ratten 500 mg/kg/Tag, was dem 3- bis 4-fachen der geschätzten humanen Exposition (AUC_{0-24}) des aktiven Metaboliten LP-778902 bei MRHD entspricht. Bei Kaninchen beträgt der NOAEL für die maternale und pränatale Toxizität 125 mg/kg/Tag, was dem 1,5- bis 4-fachen der geschätzten humanen Exposition (AUC_{0-24}) des aktiven Metaboliten LP-778902 bei MRHD entspricht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose
Hypolose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (partiell hydrolysiert) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE/PVC/Al-Blisterverpackung

Die Blisterverpackungen befinden sich in einem Umkarton.

Packungsgrößen von 90 und 180 Tabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. September 2017

10. STAND DER INFORMATION

09/2017

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Deutschland

VERKAUFSGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Österreich

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

Deutschland/Österreich

PACKUNGSGRÖSSEN

90 Filmtabletten

KONTAKTADRESSE

Ipsen Pharma GmbH
Willy-Brandt-Str. 3
D-76275 Ettlingen
Tel.: + 49 7243 184-80
Fax: + 49 7243 184-39

Vertrieb (Österreich):
Pharma Logistik Austria GmbH
Feldgasse 19
A-4600 Wels

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt