

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xermelo 250 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder telotristat etiprat svarende til 250 mg telotristatethyl.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 168 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Hvide til råhvide filmovertrukne ovale tabletter (cirka 17 mm lange og 7,5 mm brede) præget med "T-E" på den ene side og "250" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Xermelo er indiceret til behandling af karcinoid syndrom diarré i kombination med somatostatin-analog (SSA) af voksne, hvor SSA behandling alene ikke er tilstrækkelig.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er 250 mg 3 gange dagligt (tid).

Tilgængelige data tyder på at klinisk respons oftest opnås inden for 12 ugers behandling. Det anbefales at revurdere fordelene af at fortsætte behandlingen hos en patient, som ikke responderer inden for dette tidsrum.

Da der er set stor variation blandt patienterne, kan akkumulering hos en undergruppe af patienter med karcinoid syndrom ikke udelukkes. Derfor kan indtagelse af højere doser ikke anbefales (se pkt. 5.2).

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes bør patienten tage den efterfølgende dosis på det næste planlagte tidspunkt. Patienten skal ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Særlige populationer

Ældre

Der er ingen specielle dosisanbefalinger tilgængelige for ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjustering for patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion, der ikke kræver dialyse (se pkt. 5.2). Som forholdsregel anbefales det, at patienter med svært nedsat nyrefunktion monitoreres for tegn på nedsat tolerabilitet.

Anvendelse af Xermelo frarådes til patienter med nyresygdom i sidste stadie, der kræver dialyse (eGFR < 15 ml/min, dialysekrævende), da effekt og sikkerhed af Xermelo til disse patienter ikke er blevet fastslået.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score A), kan det være nødvendigt at reducere dosis til 250 mg to gange dagligt afhængigt af tolerabilitet. Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh score B), kan det være nødvendigt at reducere dosis til 250 mg én gang dagligt afhængigt af tolerabilitet. Anvendelsen af telotristat anbefales ikke til patienter med stærkt nedsat leverfunktion (Child-Pugh score C) (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevant anvendelse af telotristat i den pædiatriske population inden for indikationen karcinoid syndrom.

Administration

Til oral brug.

Xermelo skal indtages sammen med mad (se pkt. 5.1 og 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forhøjede leverenzzymer

Der er observeret forhøjede leverenzzymer i kliniske studier (se pkt. 4.8). Det anbefales at udføre laboratorieundersøgelser af leverenzzymer før og under behandling med telotristat som klinisk indiceret. Hos patienter med nedsat leverfunktion anbefales kontinuerlig overvågning for bivirkninger og forværring af leverfunktionen.

Patienter, som udvikler symptomer, der tyder på hepatisk dysfunktion, bør få foretaget en leverenzymtest og telotristat bør afbrydes, hvis der er mistanke om leverskade. Behandling med telotristat bør ikke genoptages medmindre leverskaden kan forklares ved en anden årsag.

Forstoppelse

Telotristat reducerer afføringsfrekvensen. Forstoppelse blev rapporteret hos patienter, som brugte en højere dosis (500 mg). Patienterne bør overvåges for tegn og symptomer på forstoppelse. Hvis der opstår forstoppelse, bør anvendelse af telotristat, og anden samtidig behandling med medicin som påvirker tarmens motilitet, revurderes.

Depressive forstyrrelser

Depression, nedtrykthed og nedsat interesse er blevet rapporteret i kliniske studier og fra post-marketing hos nogle patienter, som blev behandlet med telotristat (se pkt. 4.8). Patienterne bør opfordres til at oplyse om eventuelle symptomer på depression, nedtrykthed og nedsat interesse til lægen.

Hjælpestoffer

Lactose

Xermelo indeholder lactose.

Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Effekt af andre lægemidler på Xermelo

Korttidsvirkende octreotid

Samtidig anvendelse af korttidsvirkende octreotid og Xermelo nedsatte den systemiske eksponering for telotristatethyl og telotristat, den aktive metabolit (se pkt. 5.2.) Korttidsvirkende octreotid skal administreres mindst 30 minutter efter Xermelo, hvis behandling med korttidsvirkende octreotid i kombination med Xermelo er nødvendig.

Carboxylesterase 2 (CES2) inhibitorer

IC₅₀ af inhibering af loperamid på metabolismen af telotristatethyl ved CES2 var 5,2 µM (se pkt. 5.2). I fase III kliniske studier, hvor telotristat og loperamid rutinemæssigt blev kombineret, sås ingen evidens for nedsættelse af sikkerheden.

Effekt af Xermelo på andre lægemidler

CYP2B6 substrater

Telotristat inducerer CYP2B6 *in vitro* (se pkt. 5.2). Samtidig anvendelse af Xermelo kan nedsætte effekten af lægemidler, som er CYP2B6 substrater (fx valproinsyre, bupropion, sertralin) ved at nedsætte deres systemiske eksponering. Monitorering for suboptimal virkning anbefales.

CYP3A4-substrater

Samtidig anvendelse af Xermelo kan nedsætte effekten af lægemidler, der er CYP3A4 substrater (fx midazolam, everolimus, sunitinib, simvastatin, ethinyløstradiol, amlodipin, cyclosporin...) ved at nedsætte deres systemiske eksponering (se pkt. 5.2). Monitorering for suboptimal virkning anbefales.

Carboxylesterase 2 (CES2) substrater

Samtidig brug af Xermelo kan ændre eksponeringen af lægemidler, der er CES2-substrater (f.eks. prasugrel, irinotecan, capecitabin og flutamid) (se pkt. 5.2). Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal der overvåges for suboptimal virkning og bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker antikonception under behandling med telotristat.

Graviditet

Der er ingen data om brugen af telotristatethyl hos gravide kvinder. Reproduktionstoksicitet er set i dyreforsøg (se pkt. 5.3). Xermelo anbefales ikke til gravide eller til kvinder i den fødedygtige alder, som ikke anvender antikonception.

Amning

Det er uvist, om telotristatethyl, og dets metabolitter udskilles i human modermælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Xermelo bør ikke anvendes i ammeperioden.

Fertilitet

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen af telotristat på human fertilitet. Telotristat havde ingen effekt på fertiliteten i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Xermelo påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Træthed kan forekomme efter indtagelse af telotristat, patienter med træthed skal rådes til ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, indtil symptomerne er forsvundet (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter behandlet med telotristat var mavesmerter (26 %), øget gamma-glutamyltransferase (11 %) og træthed (10 %). De var generelt af mild eller moderat intensitet. Den hyppigst rapporterede bivirkning, der førte til seponering af telotristat, var mavesmerter hos 7,1 % af patienterne (5/70).

Tabuleret liste over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret i et poollet sikkerhedsdatasæt med 70 patienter med karcinoid syndrom, som tog telotristatethyl 250 mg tid i kombination med SSA-behandling i placebokontrollerede kliniske studier, er anført i Tabel 1. Bivirkningerne, der er angivet herunder, er klassificeret i henhold til MedDRA system organ klasse og efter frekvens defineret i henhold til følgende: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige, de er.

Tabel 1: Bivirkninger rapporteret hos patienter behandlet med Xermelo

System organ klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit	
Psykkiske forstyrrelser		Depression, nedtrykt sindstilstand	
Nervesystemet		Hovedpine	
Mave-tarm-kanalen	Mavesmerter ^a , kvalme	Abdominal udspiling, forstoppelse, flatulens	Fækalom ^c , intestinal obstruktion
Lever og galdeveje	Forhøjet gamma-glutamyltransferase ^b	Forhøjet alanin aminotransferase (ALT), forhøjet aspartat aminotransferase (AST), forhøjet alkalisk fosfatase (ALP) i blodet	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Perifert ødem, pyreksi	

^a Mavesmerter (inklusive smerter i øvre og nedre del af maven)

^b Forhøjet gamma-glutamyl transferase (inklusive foretrukken term for forhøjet gamma-glutamyl transferase, gamma-glutamyl transferase, og anormal leverfunktionstest / forhøjet leverenzym for hvilken gamma-glutamyl transferase var forhøjet).

^c Fækalom er kun observeret i et klinisk studie ved en dosis på 500 mg tre gange dagligt (to gange den anbefalede dosis).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Forhøjede leverenzym

Der er rapporteret en stigning i ALT > 3 × øvre grænse for normal (ULN) eller ALP > 2 ULN hos patienter, der fik behandling med telotristat, hvoraf de fleste tilfælde blev rapporteret ved en højere dosis (500 mg). Disse har ikke været forbundet med samtidig stigninger i totalt serumbilirubin. Stigningerne var stort set reversible ved dosisafbrydelse eller dosisreduktion, eller blev restitueret ved at behandlingen blev holdt ved samme dosis. For klinisk håndtering af forhøjede leverenzym, se pkt. 4.4.

Mave-tarm-kanalen

Den hyppigst rapporterede bivirkning hos patienter, der fik telotristatethyl 250 mg 3 gange dagligt, var mavesmerter (25,7 %; 18/70) mod placebo (19,7 %; 14/71). Udspilingen af abdomen blev rapporteret for 7,1 % af patienterne (5/70) som fik telotristatethyl 250 mg 3 gange dagligt, mod 4,2 % i placebogruppen (3/71). Flatulens sås hos 5,7 % af patienterne (4/70) og 1,4 % (1/71) hos henholdsvis telotristatethyl 250 mg gruppen og placebogruppen. De fleste bivirkninger var milde eller moderate og begrænsede ikke forsøgsbehandlingen.

Forstoppelse blev rapporteret hos 5,7 % af patienterne (4/70) i telotristatethyl 250 mg gruppen og hos 4,2 % af patienterne (3/71) i placebogruppen. I den samlede sikkerhedspopulation (239 patienter) blev alvorlig forstoppelse observeret hos 3 patienter behandlet med en højere dosis (500 mg).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er begrænset klinisk erfaring med overdosering af telotristat hos mennesker. Gastrointestinale lidelser, herunder kvalme, diarré, mavesmerter, forstoppelse og opkastning er blevet rapporteret hos raske forsøgspersoner, der fik en enkelt dosis på 1 500 mg i et fase 1 forsøg.

Håndtering

Behandling af overdosering bør omfatte generel symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, div. midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, ATC-kode: A16AX15

Virkningsmekanisme

Både pro-druget (telotristatethyl) og dets aktive metabolit (telotristat) er inhibitorer af L-tryptophanhydroxylaser (TPH1 og TPH2, de hastighedsbestemmende trin i biosyntesen af serotonin). Serotonin spiller en kritisk rolle i reguleringen af flere væsentlige fysiologiske processer, herunder sekretion, motilitet, inflammation og følsomhed af mave-tarmkanalen, og udskilles i for stor en mængde hos patienter med karcinoid syndrom. Ved hæmning af perifer TPH1 reducerer telotristat produktionen af serotonin, hvilket lindrer symptomer forbundet med karcinoid syndrom.

Farmakodynamisk virkning

I fase 1 studier viste dosering med telotristatethyl hos raske forsøgspersoner (dosisinterval: 100 mg én gang dagligt til 500 mg 3 gange dagligt) statistisk signifikante reduktioner fra *baseline* for serotonin i fuldblod og 5-hydroxyindoleddikesyre (u5-HIAA) i urin over 24- timer sammenlignet med placebo. Hos patienter med karcinoid syndrom resulterede telotristat i reduktioner af u5-HIAA (se Tabel 3 for TELESTAR og oplysninger opgivet til TELECAST). Statistisk signifikante reduktioner i u5-HIAA blev set for telotristatethyl 250 mg 3 gange dagligt sammenlignet med placebo i begge fase 3 forsøg.

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten og sikkerheden af telotristat til behandling af karcinoid syndrom hos patienter med metastatiske neuroendokrine tumorer, der modtog SSA-behandling, blev fastslået i et 12-ugers dobbeltblind, placebokontrolleret, randomiseret, multicenter fase-3 studie hos voksne patienter. Studiet omfattede en 36 ugers forlængelsesperiode, hvor alle patienter blev behandlet med åben label telotristat (TELESTAR study).

I alt 135 patienter blev evalueret for virkning. Den gennemsnitlige alder var 64 år (interval 37 til 88 år), 52 % var mænd og 90 % var hvide. Alle patienter havde veldifferentierede metastaserede neuroendokrine tumorer og karcinoid syndrom. De var på SSA-behandling og havde afføring ≥ 4 dagligt.

Studiet omfattede en 12-ugers dobbeltblind behandlingsperiode, hvor patienterne indledningsvis tog placebo (n = 45), telotristatethyl 250 mg (n = 45) eller en højere dosis (telotristatethyl 500 mg; n = 45) 3 gange dagligt. I løbet af studiet fik patienterne lov til at anvende behovsmedicin (korttidsvirkende SSA-behandling) og anti-diarré behandling til symptomatisk lindring, men fast dosering af langtidsvirkende SSA-behandling var et krav under den dobbeltblindede behandlingsperiode. Xermelo blev taget inden for intervallet max.15 minutter før eller højst 1 time efter mad.

Tabel 2: Afføringer respons (TELESTAR studiet)

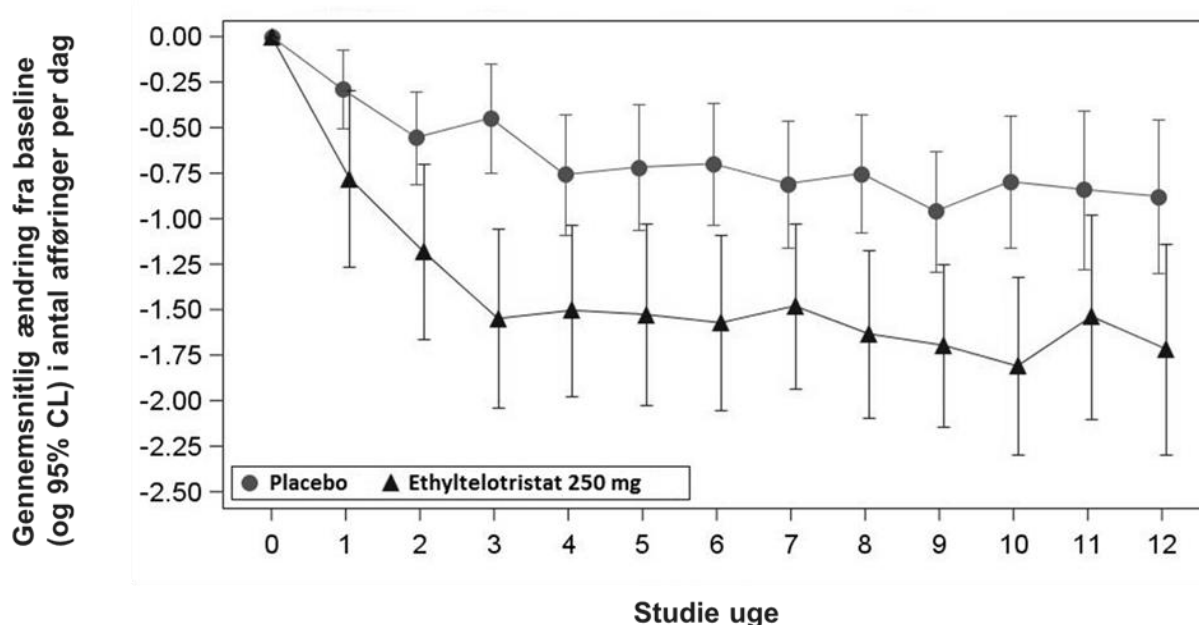
	Parameter	Placebo	Telotristatethyl 250 mg tid
Afføringer/dag ved baseline	Antal patienter	45	45
	Baseline gennemsnit (SD)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
Primært endepunkt: ændring fra baseline i afføringer/dag i gennemsnit over 12 uger	Antal patienter	45	45
	Ændringer i gennemsnit over 12 uger: gennemsnit (SD)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
ANCOVA^a	Difference i mindste kvadraters gennemsnit	---	-0,6
	97,5 % CL for difference	---	-1,16; -0,06
	p værdi	---	0,01

	Parameter	Placebo	Telotristatethyl 250 mg tid
Procentdel af patienter med varig respons ^b	Antal patienter	45	45
	Responder, n (%)	9 (20,0)	20 (44,4) ^c
CL = konfidensgrænse; SD = standardafvigelse; tid = tre gange dagligt			
a. Analyse af kovariant inklusive behandlingsgruppe og urin 5-HIAA stratifikation ved randomisering som fixed-effekt, og <i>baseline</i> antal afføringer som en fast kovariant.			
b. Defineret som andel af respondenter med ≥ 30 % reduktion i daglige antal afføringer for ≥ 50 % af tiden over den dobbelt-blindede behandlingsperiode.			
c. $p = 0,01$			

Da den fulde effekt af telotristat blev observeret (i de sidste 6 uger af den dobbeltblinde behandlingsperiode) var andelen af respondenter med mindst 30 % reduktion i antal afføringer 51 % (23/45) i 250 mg gruppen *versus* 22 % (10/45) i placebogruppen (*post-hoc* analyse).

I den 12-ugers dobbeltblinde behandlingsperiode af studiet blev gennemsnitlige ugentlige reduktioner i afføringsfrekvensen for patienter på telotristat observeret så tidligt som efter 3 uger, med de største reduktioner i de sidste 6 uger af den dobbeltblinde behandlingsperiode sammenlignet med placebo (se figur 1).

Figur 1 - Gennemsnitlig ændring fra *baseline* i antal afføringer per studieuge i løbet af den dobbeltblindede behandlingsperiode, intent-to-treat population



Denne figur plotter det aritmetiske gennemsnit og 95% konfidensgrænsen (CL) (baseret på en tilnærmelse til normalfordeling) for ændringen fra baseline i antallet af daglige afføringer (antal/dag) som gennemsnit per uge

Andelen af patienter, som rapporterede reduktion i den daglige afføringsfrekvens i forhold til *baseline* (gennemsnit over 12 uger) var:

- Patienter med en gennemsnitlig reduktion på mindst 1 afføring om dagen: 66,7 % (telotristatethyl 250 mg) og 31,1 % (placebo)
- Patienter med en gennemsnitlig reduktion på mindst 1,5 afføringer om dagen: 46,7 % (telotristatethyl 250 mg) og 20,0 % (placebo)
- Patienter med en gennemsnitlig reduktion på mindst 2 afføringer om dagen: 33,3 % (telotristatethyl 250 mg) og 4,4 % (placebo).

Tabel 3: u5-HIAA ekskretion ved *baseline* og uge 12 (TELESTAR studie)

	Parameter	Placebo	Telotristatethyl 250 mg tid
u5-HIAA ekskretion (mg/24 timer) ved <i>baseline</i>	Antal patienter	44	42
	<i>Baseline</i> gennemsnit ^a (SD)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
Procent ændring fra <i>baseline</i> i u5-HIAA ekskretion (mg/24 timer) ved uge 12	Antal patienter	28	32
	Procent ændring ved uge 12: gennemsnit (SD)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
	Estimat af behandling forskelle (95 % CL) ^b	---	-53,4 ^c (-69,32, -38,79)
CL = konfidensgrænse; tid = tre gange dagligt SD = standardafvigelse; u5-HIAA = urin 5-hydroxyindoleacetic acid.			
a. <i>Baseline</i> data baseret på alle patienter med data ved <i>baseline</i> .			
b. Statistisk test anvendte Wilcoxon Rank Sum statistik med 2 prøveblokke (van Elteren test) stratificeret for u5-HIAA-stratifikationen ved randomisering. CLer var baseret på Hodges- Lehmann estimatoren for den medianparrede forskel.			
c. $p < 0,001$.			

Der var ingen signifikant forskel mellem behandlingsgrupper for effektmålene for flushing og mavesmerter.

En *post-hoc*-analyse viste, at det gennemsnitlige antal daglige korttidsvirkende SSA-injektioner anvendt som rescue-medicin over 12-ugers DBT-perioden var 0,3 og 0,7 i henholdsvis telotristatethyl 250 mg og placebogruppen.

Et pre-defineret substudie, hvor 35 patienter blev interviewet ved afslutningen af studiet, blev udført for at vurdere, om symptomforbedringer var relevante og klinisk meningsfulde. Der blev stillet spørgsmål til blinde deltagere for yderligere at karakterisere den grad af forandring, som de oplevede under studiet. Der var 12 patienter, som var "meget tilfredse", og de var alle på telotristatethyl 250 mg 3 gange dagligt og 7/15 (47 %) på en højere dosis telotristatethyl.

Samlet forlod 18 patienter (13,2 %) studiet præmaturt i den dobbeltblindede forsøgsperiode, 7 patienter fra placebogruppen, 3 fra gruppen som fik telotristatethyl 250 mg og 8 fra gruppen, som fik den højere dosis. Ved afslutningen af den 12-ugers dobbeltblinde periode gik 115 patienter (85,2 %) videre i den 36-ugers åbne forlængelsesperiode, hvor alle patienter blev titreret til at modtage en højere dosis telotristatethyl (500 mg) 3 gange dagligt.

I et fase 3 studie af lignende design (TELECAST) blev i alt 76 patienter evalueret for virkning. Den gennemsnitlige alder var 63 år (interval 35 til 84 år), 55 % var mænd og 97 % var hvide. Alle patienter havde vel-differentieret metastatisk neuroendokrin tumor med karcinoid syndrom. De fleste patienter (92,1 %) havde færre end 4 afføringer pr. dag, og alle undtagen 9 blev behandlet med SSA-medicin.

Den primære effektparameter var den procentvise ændring fra *baseline* i u5-HIAA i uge 12. Den gennemsnitlige u5-HIAA udskillelse ved *baseline* var 69,1 mg/24 timer i 250 mg gruppen (n = 17) og 84,8 mg/24 timer i placebogruppen (n = 22). Den procentvise ændring fra *baseline* i u5-HIAA udskillelse i uge 12 var + 97,7 % i placebogruppen *versus* -33,2 % i 250 mg gruppen.

Det gennemsnitlige antal daglige afføringer ved *baseline* var henholdsvis 2,2 og 2,5 i placebo (n = 25) og i 250 mg gruppen (n = 25). Ændringen fra *baseline* i daglige antal afføringer i gennemsnit over 12 uger var henholdsvis +0,1 og -0,5 i placebo- og 250 mg-grupperne. Telotristatethyl 250 mg viste, at

afføringskonsistensen målt ved Bristol Stool Form Scale blev forbedret sammenlignet med placebo. Der var 40 % patienter (10/25) med varig forbedring (som vist i Tabel 2) i gruppen med telotristatethyl 250 mg, mod 0 % i placebogruppen (0/26) ($p = 0,001$).

Telotristats langsigtede sikkerhed og tolerabilitet blev evalueret i et ikke-pivotalt (ikke-randomiseret), fase 3, multicenter, åbent, længerevarende forlængelsesstudie. Patienter, der tidligere havde deltaget i et Xermelo-studie med karcinoid syndrom i fase 2 eller fase 3 var egnede til at indgå i studiet (på samme dosisniveau og -regime som i deres oprindelige studie) med mindst 84 ugers behandling. Der blev ikke identificeret nogen væsentlige nye sikkerhedssignaler.

Det sekundære formål med dette studie var at evaluere ændringer i patienternes livskvalitet til og med uge 84. Patienternes livskvalitet var generelt stabil gennem studieforløbet.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Xermelo i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af karcinoid syndrom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af telotristatethyl og dets aktive metabolit er blevet karakteriseret hos raske frivillige og patienter med karcinoid syndrom.

Absorption

Efter oral administration til raske frivillige, absorberes telotristatethyl hurtigt og omdannes næsten fuldstændigt til dets aktive metabolit. Peak plasmaniveauer af telotristatethyl blev opnået på 0,53 til 2,00 timer og for den aktive metabolit på 1,50 til 3,00 timer efter oral administration. Efter administration af en enkelt 500 mg dosis af telotristatethyl (dobbelte af anbefalet dosis) til raske fastende forsøgsparticipanter var den gennemsnitlige C_{max} og AUC_{0-inf} henholdsvis 4,4 ng/ml og 6,23 ng·t/ml for telotristatethyl. Den gennemsnitlige C_{max} og AUC_{0-inf} var henholdsvis 610 ng/ml og 2.320 ng·t/ml for telotristat.

Hos patienter med karcinoid syndrom i behandling med langtidsvirkende SSA var der også en hurtig omdannelse af telotristatethyl til dets aktive metabolit. Der blev observeret en høj variabilitet (% CV-interval på 18 % til 99 %) i parametrene for telotristatethyl og dets aktive metabolit inden for den samlede PK. De gennemsnitlige PK-parametre for telotristatethyl og den aktive metabolit forekom uændret mellem uge 24 og uge 48, hvilket tyder på opnåelse af steady-state tilstande ved eller før uge 24.

Fødevarereffekt

I et studie blev fødevarereffekten undersøgt ved administration af telotristatethyl 500 mg sammen med et fedtrigt måltid, det resulterede i en højere eksponering over for prodrug (C_{max} , $AUC_{0-tlast}$ og $AUC_{0-∞}$ var henholdsvis 112 %, 272 % og 264 % højere sammenlignet med fastende tilstand) og dets aktive metabolit (C_{max} , $AUC_{0-tlast}$ og $AUC_{0-∞}$ var henholdsvis 47 %, 32 % og 33 % højere sammenlignet med den fastende tilstand).

Fordeling

Både telotristatethyl og dets aktive metabolit er > 99 % bundet til humane plasmaproteiner.

Biotransformation

Efter oral administration undergår telotristatethyl hydrolyse via carboxylestaser til dets aktive hovedmetabolit. Den eneste telotristat metabolit (aktive metabolit), som konsekvent repræsenterer > 10 % af det totale lægemiddelrelateret materiale i plasma, var dens oxidativt decarboxyleret og deaminerede metabolit, LP-951757. Systemisk eksponering for LP-951757 var omkring 35 % af den

systemiske eksponering for telotristat (aktive metabolit) i massebalancestudiet. LP-951757 var farmakologisk inaktiv overfor TPH1 *in vitro*.

Interaktioner

Cytokromer

CYP2B6

In vitro telotristat (aktive metabolit) forårsagede en koncentrationsafhængig forøgelse i CYP2B6 mRNA niveauer (> dobbelt forøgelse og >20 % i forhold til den positive kontrol, med et maksimum observeret effekt svarende til den positive kontrol), hvilket tyder på en mulig CYP2B6 induktion (se pkt. 4.5)

CYP3A4

In vitro-data viser, at telotristatethyl og dets aktive metabolit ikke inducerer CYP3A4 ved systemisk relevante koncentrationer. Grundet lav opløselighed *in vitro* er potentialet for telotristatethyl som inducer af CYP3A4 ikke blevet undersøgt ved de koncentrationer, som kan forventes i tarmsystemet. *In vitro* indgår telotristatethyl i en allosterisk interaktion med CYP3A4, der samtidig resulterer i en reduceret omdannelse af midazolam til 1'-OH-MDZ og øget omdannelse til 4-OH-MDZ.

I et *in vivo* klinisk interaktionsstudie med midazolam (et følsomt CYP3A4 substrat), var den systemiske eksponering for samtidig administreret midazolam, efter administration af multiple telotristatethyl doser, signifikant reduceret (se pkt. 4.5). Når 3 mg midazolam blev co-administreret oralt efter 5-dages behandling med telotristatethyl 500 mg 3 gange dagligt (dobbelt af anbefalet dosis), var den gennemsnitlige $C_{\max}$ og $AUC_{0-\infty}$ for midazolam nedsat med henholdsvis 25 % og 48 %, sammenlignet med midazolam administreret alene. Den gennemsnitlige $C_{\max}$ og $AUC_{0-\infty}$ for den aktive metabolit, 1'-hydroxymidazolam var også nedsat med henholdsvis 34 % og 48 %.

Andre CYP'er

Baseret på *in vitro*-data forventes der ikke interaktion med andre P450 cytokromer.

Carboxylesteraser

IC_{50} af inhiberingen af loperamid på metabolismen af telotristatethyl ved CES2 var 5,2 μM (se pkt. 4.5).

Telotristatethyl hæmmede CES2 *in vitro* med en IC_{50} på ca. 0,56 μM .

Transportører

P-glycoprotein (P-gp) og "multidrug resistance-associated protein 2" (MRP2)

Telotristatethyl inhiberer P-gp *in vitro*, men det gjorde dens aktive metabolit ikke ved klinisk relevante koncentrationer.

Telotristatethyl inhiberer MRP2-medieret transport (98 % inhibition).

I et specifikt klinisk lægemiddel interaktionsstudie, blev $C_{\max}$ og AUC for fexofenadin (et P-gp og MRP2-substrat) øget med 16 % når en enkelt 180 mg fexofenadin dosis blev co-administreret oralt sammen med en 500 mg telotristatethyl dosis administreret 3 gange dagligt (dobbelt af anbefalet dosis) i 5 dage. Baseret på den lille stigning, som blev observeret, er klinisk relevant interaktion med P-gp og MRP2-substrater usandsynlig.

"Breast cancer resistance protein" (BCRP)

In vitro inhiberer telotristatethyl BCRP ($IC_{50} = 20 \mu M$), men den aktive metabolit telotristat viste ikke signifikant inhibering af BCRP aktiviteten ($IC_{50} > 30 \mu M$). Potentialet for *in vivo* lægemiddel interaktion via inhibering af BCRP anses for værende lavt.

Andre transportører

Baseret på *in vitro*-data, forventes der ingen kliniske relevante interaktioner med andre transportører.

Korttidsvirkende octreotid

Et studie, der undersøgte effekten af korttidsvirkende octreotid (3 doser af 200 mikrogram injiceret subkutant med 8 timers interval) på enkelt-dosis farmakokinetik for telotristatethyl 500 mg hos raske forsøgspersoner, viste en henholdsvis 86 % og 81 % nedsættelse af geometrisk gennemsnitligt $C_{\max}$ og $AUC_{0-12\text{h}}$ for telotristatethyl (se pkt. 4.5). Nedsat eksponering blev ikke observeret i et 12 ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret multicenter klinisk studie hos voksne patienter med karcinoid syndrom i langtidsvirkende SSA behandling.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Syrereducerende lægemidler

Samtidig anvendelse af telotristatethyl (Xermelo, hippuratsaltet af telotristatethyl) og syrereducerende lægemidler (omeprazol og famotidin) viste, at AUC for telotristatethyl blev øget 2-3 gange, mens AUC for den aktive metabolit (telotristat) forblev uændret. Da telotristatethyl hurtigt omdannes til dets aktive metabolit, som er $> 25\times$ mere aktiv end telotristatethyl, er ingen dosisjustering nødvendig ved anvendelse af Xermelo samtidig med syrereducerende lægemidler.

Elimination

Efter en enkelt 500 mg oral dosis af ^{14}C -telotristatethyl blev ca. 93 % af dosen genfundet. Størstedelen blev elimineret i fæces.

Telotristatethyl og telotristat har lav renal eliminering efter oral administration (under 1 % af dosis genfindes i urinen).

Efter en enkelt oral dosis på 250 mg telotristatethyl til raske frivillige, var urinkoncentrationen af telotristatethyl tæt på eller under kvantificeringsgrænsen ($< 0,1$ ng/ml). Den renale clearance af telotristat var 0,126 l/time.

Den tilsyneladende halveringstid for telotristatethyl hos normale, raske frivillige forsøgspersoner var efter en enkelt 500 mg oral dosis ^{14}C -telotristatethyl ca. 0,6 time, og for dets aktive metabolit var den 5 timer. Efter indgivelse af 500 mg 3 gange dagligt var den tilsyneladende halveringstid ca. 11 timer.

Linearitet/non-linearitet

Hos patienter behandlet med 250 mg 3 gange dagligt blev der fundet et let akkumuleret telotristat niveau. Median akkumulationsratio baseret på $AUC_{0-4\text{h}}$ var 1,55 [minimum, 0,25; maksimum, 5,00; $n=11$; uge 12], variabiliteten imellem forsøgspersonerne var høj (% CV = 72 %). Hos patienter behandlet med 500 mg 3 gange dagligt (dobbelts af anbefalet dosis), blev der fundet en median akkumulationsratio på 1,095 baseret på $AUC_{0-4\text{h}}$ (minimum, 0,274; maksimum, 11,46; $n=16$; uge 24), her var variabiliteten imellem forsøgspersonerne højere (% CV = 141,8 %). Baseret på den høje variabilitet imellem forsøgspersonerne, kan akkumulering i en undergruppe af patienter med karcinoid syndrom ikke udelukkes.

Specielle populationer

Ældre

Den indflydelse alderen har på farmakokinetikken for telotristatethyl og dens aktive metabolit telotristat er ikke endegyldigt evalueret. Der er ikke foretaget specifikke studier i en ældre population.

Nedsat nyrefunktion

Et studie blev udført for at undersøge påvirkningen af nedsat nyrefunktion på farmakokinetikken af en enkelt dosis på 250 mg telotristatethyl. Otte personer med svært til moderat nedsat nyrefunktion, der ikke krævede dialyse [$eGFR \leq 33$ ml/min ved screening og ≤ 40 ml/min dagen inden dosering] og otte

forsøgspersoner, der var raske eller havde let nedsat nyrefunktion [$\text{eGFR} \geq 88 \text{ ml/min}$ ved screening og $\geq 83 \text{ ml/min}$ dagen inden dosering] deltog i studiet.

Hos forsøgspersoner med svært til moderat nedsat nyrefunktion blev der observeret en stigning (1,3 gange) i maksimal eksponering C_{max} af telotristatethyl og en stigning ($<1,52$ gange) i plasmaeksponering (AUC) og C_{max} af den aktive metabolit telotristat sammenlignet med forsøgspersoner, der var raske eller havde let nedsat nyrefunktion.

Variabiliteten af de væsentligste plasma LP-778902 PK-parametre var højere hos forsøgspersoner med svært til moderat nedsat nyrefunktion med CV% i intervallet fra 53,3 % for C_{max} til 77,3 % for AUC sammenlignet med henholdsvis 45,4 % for C_{max} og 39,7 % for AUC hos forsøgspersoner, der var raske eller havde let nedsat nyrefunktion.

Administration af en enkelt dosis på 250 mg var veltolereret hos forsøgspersoner med svært til moderat nedsat nyrefunktion.

Samlet set resulterede svært til moderat nedsat nyrefunktion ikke i en klinisk relevant ændring i PK-profilen eller sikkerheden af telotristatethyl og metabolitten telotristat. Derfor er det ikke nødvendigt at ændre dosis hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion, der ikke er dialysekrævende. På grund af den høje variabilitet anbefales det som forholdsregel, at patienter med svært nedsat nyrefunktion monitoreres for tegn på nedsat tolerabilitet.

Effekten og sikkerheden hos patienter med nyresygdom i sidste stadie, der kræver dialyse ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, dialysekrævende) er ikke blevet fastslået.

Nedsat leverfunktion

Der blev udført et studie i nedsat leverfunktion med forsøgspersoner med let og moderat nedsat leverfunktion og med raske forsøgspersoner. Ved en enkeltdosis på 500 mg var eksponeringerne for moderstoffet og dets aktive metabolit (baseret på $\text{AUC}_{0-\text{last}}$) højere hos patienter med let nedsat leverfunktion (henholdsvis 2,3 og 2,4 gange) og hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (henholdsvis 3,2 og 3,5 gange) sammenlignet med raske forsøgspersoner. Administration af en enkeltdosis på 500 mg tolereredes godt. Dosisreduktion kan være nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (henholdsvis Child Pugh-score A og B) baseret på tolerabilitet (se pkt. 4.2).

Der blev udført endnu et studie i nedsat leverfunktion med forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion og med raske forsøgspersoner. Ved en enkeltdosis på 250 mg steg eksponeringen for moderstoffet (AUC_t og C_{max}) med henholdsvis 317,0 % og 529,5 % og for den aktive metabolit (AUC_t , AUC_{inf} og C_{max}) henholdsvis 497 %, 500 %, og 217 %, hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Desuden steg halveringstiden for den aktive metabolit, dvs. den gennemsnitlige halveringstid var 16,0 timer hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion sammenlignet med 5,47 timer hos raske forsøgspersoner. Baseret på disse fund kan brug af telotristat etiprat ikke anbefales til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child Pugh score C) (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet.

Hos rotter blev der observeret et fald i serotonin (5-HT) i hjernen ved doser $\geq 1\,000 \text{ mg/kg/dag}$ af telotristat etiprat peroralt. Hjerne-5-HIAA-niveauerne var uændrede i alle undersøgte doser af telotristatethyl. Dette er ca. 14 gange den humane eksponering (AUC-total) for den maksimalt anbefalede humane dosis (MRHD) på 750 mg/dag for den aktive metabolit LP-778902.

I et 26 ugers gentagen dosis studie blev toksiciteten undersøgt hos rotter og NOAEL (No-Observed Adverse Effect level) for 50 mg/kg/dag bestemt. Dette er ca. 0,4 gange den humane eksponering (AUC-total) for MRHD på 750 mg/dag for den aktive metabolit LP-778902. Ved doser på 200 og 500 mg/kg/dag blev der observeret degenerering/nekrose i de nonglandære og/eller glandulære dele af

maven og/eller øgede dannelse af proteindråber i de glandulære dele. De mikroskopiske ændringer i det gastrointestinale område restitueredes i løbet af en 4-ugers periode. Relevansen af disse gastrointestinale fund hos mennesker er ukendt.

Hos hunde blev der observeret et fald i 5-HT og 5-HIAA-niveauerne i hjernen ved doser af telotristat etiprat peroralt på henholdsvis 200 mg/kg/dag og 30 mg/kg/dag. Dette er ca. 21 gange den humane eksponering (AUC total) ved MRHD på 750 mg/dag for den aktive metabolit LP-778902. Der blev ikke observeret noget fald i hjernens 5-HT- og 5-HIAA-niveauer efter intravenøs indgift af den aktive metabolit. Den kliniske betydning af faldet i 5-HIAA i hjernen med eller uden samtidig reduktion i 5-HT i hjernen er ukendt.

I et 39-ugers gentagen dosisstudie blev toksiciteten undersøgt hos hunde og NOAEL på 300 mg/kg/dag bestemt. Kliniske tegn var begrænset til stigning i frekvensen af flydende fæces ved alle doser. Dette er ca. 20 gange den humane eksponering (AUC total) ved MRHD på 750 mg/dag for den aktive metabolit-LP-778902.

Telotristatetiprats karcinogene potentiale blev undersøgt hos transgene mus (26 uger) og rotter (104 uger). Disse undersøgelser bekræftede, at telotristat ikke øgede forekomsten af tumorer hos nogen af arterne eller kønnene ved doser svarende til en eksponering på henholdsvis ca. 10-15 gange og 2-4,5 gange den humane eksponering for den aktive metabolit ved MRHD hos mus og rotter.

Hverken hos han- eller hunrotter var der bivirkninger relateret til fertilitet. Den prænatale udvikling hos rotter og kaniner blev påvirket med øgning i den prænatale dødelighed (øget tidlig og sen resorption), mens der ikke sås bivirkninger på rotternes postnatale udvikling. NOAEL for parental/maternel/prænatal og postnatal toksicitet er 500 mg/kg/dag hos rotter, svarende til 3 til 4 gange den estimerede humane eksponering (AUC₀₋₂₄) for den aktive metabolit LP-778902 ved MRHD. Hos kaniner er NOAEL for maternel og prænatal toksicitet 125 mg/kg/dag, svarende til 1,5 til 4 gange den estimerede humane eksponering (AUC₀₋₂₄) for den aktive metabolit LP-778902 ved MRHD.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Lactose
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellosematrik
Magnesiumstearat
Kolloid vandfri silica

Filmovertræk

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talcum (E553b).

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PCTFE/PVC/Aluminium blister.

Blisterpakningerne er pakket i en karton.

Pakningsstørrelser med 90 og 180 filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1224/001

EU/1/17/1224/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. september 2017

Dato for seneste fornyelse: 14. juni 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Creapharm Industry
29 Rue Léon Faucher
51100 Reims
Frankrig

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Holland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xermelo 250 mg filmovertukne tabletter
telotristatethyl

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder telotristat etiprat svarende til 250 mg telotristatethyl.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

filmovertukne tabletter

90 filmovertukne tabletter
180 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

xermelo

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xermelo 250 mg filmovertrukne tabletter
telotristatethyl

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SERB SAS

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Xermelo 250 mg filmovertrukne tabletter telotristatethyl

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage bruge Xermelo
3. Sådan skal du tage Xermelo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Xermelo er

Xermelo indeholder det aktive stof telotristatethyl.

Hvad Xermelo anvendes til

Xermelo anvendes hos voksne til en tilstand, der kaldes ”karcinoid syndrom”. Det er når en tumor, kaldet en ”neuroendokrin tumor”, frigiver et stof, som hedder serotonin, ud i blodbanen.

Din læge vil give dig dette lægemiddel, hvis din diarré ikke er velkontrolleret med injektioner af anden medicin, som kaldes ”somatostatinanaloger” (lanreotid eller octreotid). Du skal fortsat have injektioner med disse andre lægemidler, når du tager Xermelo.

Sådan virker Xermelo

Når tumoren frigiver for meget serotonin ud i blodbanen, kan du få diarré.

Denne medicin virker ved at nedsætte den mængde af serotonin, som tumoren producerer. Det vil reducere din diarré.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xermelo

Tag ikke Xermelo

- Hvis du er allergisk over for telotristat eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Xermelo:

- hvis du har leverproblemer. Dette er fordi, denne medicin ikke anbefales til patienter med alvorlige leverproblemer. Din læge kan beslutte at nedsætte din daglige Xermelo dosis, hvis dine leverproblemer anses for lette eller moderate. Din læge vil også overvåge, om din lever påvirkes.

- Tal med din læge, hvis du har terminal nyresygdom eller er i dialyse. Dette skyldes, at dette lægemiddel ikke er blevet undersøgt hos patienter med dialysekrævende terminal nyresygdom.

Vær opmærksom på bivirkninger

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker et af følgende tegn eller symptomer på, at din lever måske ikke fungerer rigtigt:

- uforklarlig kvalme eller opkast, unormalt mørk urin, gul hud eller gule øjne, smerter øverst til højre i maven.

Din læge vil tage blodprøver for at tjekke leveren og beslutte, om du fortsat skal tage denne medicin.

Tal med lægen eller apotekspersonalet:

- hvis du føler dig nedtrykt, deprimeret, eller hvis du føler dig uinteresseret i eller uden glæde i at udføre dine normale aktiviteter, når du tager denne medicin, da depression, nedtrykthed og nedsat interesse er blevet rapporteret hos patienter behandlet med telotristat.
- hvis du har symptomer på forstoppelse, da telotristat nedsætter tarmbevægelserne (antal afføringer).

Prøver

- Lægen kan tage blodprøver før du begynder at tage dette lægemiddel og mens du tager det. Det er for at undersøge, om at din lever fungerer normalt.

Børn og unge

Denne medicin anbefales ikke til patienter under 18 år. Dette skyldes, at medicinen ikke er blevet undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Xermelo

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Det skyldes, at Xermelo kan påvirke den måde anden medicin virker på, eller anden medicin kan påvirke den måde, Xermelo virker på. Dette kan betyde, at din læge skal ændre den dosis/de doser, som du tager. Du skal fortælle din læge om al medicin, som du tager. Dette inkluderer:

- medicin mod diarré - Xermelo og disse lægemidler nedsætter tarmbevægelserne (antal afføringer), og sammen kan de forårsage alvorlig forstoppelse. Din læge kan være nødt til at ændre dosis af din medicin.
- medicin til behandling af epilepsi, såsom valproat.
- medicin til behandling af neuroendokrin tumor, såsom sunitinib eller everolimus.
- medicin til behandling af depression, såsom bupropion eller sertralin.
- medicin, der bruges for at undgå transplantatafstødning, såsom cyclosporin.
- lægemidler, der sænker kolesteroltallet, såsom simvastatin.
- oralt præventionsmiddel, såsom ethinylestradiol.
- medicin til behandling af forhøjet blodtryk, såsom amlodipin.
- medicin til behandling af nogle typer kræft, såsom irinotecan, capecitabin og flutamid.
- medicin til nedsættelse af risikoen for dannelse af blodpropper, såsom prasugrel.
- octreotid. Hvis du har behov for behandling med subkutane injektioner af octreotid, skal du have din injektion mindst 30 minutter efter du har taget Xermelo.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du må ikke tage denne medicin, hvis du er gravid eller kan blive gravid. Det vides ikke, hvordan telotristat kan påvirke barnet.

Kvinder skal anvende et effektivt præventionsmiddel, mens de tager dette lægemiddel.

Du må ikke amme, når du tager Xermelo, da lægemidlet kan passere videre til dit barn og kan skade dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Xermelo påvirker i mindre grad din evne til at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner. Hvis du føler dig trætt, bør du vente med at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner til du har det bedre.

Xermelo indeholder lactose

Xermelo indeholder lactose (en sukkerart). Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Xermelo indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Xermelo

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal du tage

Den anbefalede dosis er 1 tablet (250 mg) 3 gange dagligt. Den maksimale dosis af Xermelo er 750 mg pr. døgn.

Lægen vil bestemme, hvor længe du skal tage Xermelo.

Hvis du har leverproblemer, kan lægen beslutte at nedsætte din daglige dosis af Xermelo.

Sådan tager du lægemidlet

- Tag altid lægemidlet sammen med et måltid eller noget mad.
- Du skal fortsat have injektioner med somatostatinanaloger (lanreotid eller octreotid), når du tager Xermelo.

Hvis du har taget for meget Xermelo

Du kan få kvalme eller kaste op, få diarré eller mavesmerter. Tal med lægen. Tag lægemiddelpakningen med dig.

Hvis du har glemt at tage Xermelo

Hvis du glemmer at tage en dosis, så tag den næste dosis som planlagt og hop den manglende dosis over. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Xermelo

Du må ikke stoppe med at tage Xermelo uden aftale med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker en af følgende bivirkninger:

- kvalme eller opkastning, unormalt mørk urin, gul hud eller gule øjne, smerte øverst til højre i maven. Dette kan være tegn på, at din lever ikke fungerer godt. Dette kan også vise sig ved ændringer i blodprøver som en stigning i leverenzymen: gamma-glutamyltransferase (meget almindelig, kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer), transaminaser og alkalisk phosphatase i blodet (almindelig, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).

Andre bivirkninger

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du oplever en af følgende bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Mavesmerter
- Træthed eller svaghed
- Kvalme

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Luft i maven
- Feber
- Hovedpine
- Forstoppelse
- Oppustet mave
- Nedsat appetit
- Hævelse (ophobning af væske i kroppen)
- Depression; du kan få nedsat selvværd, mangle motivation, blive trist eller i dårligt humør

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Påvirket afføring (tilstoppet tarm, fækalom). Du kan opleve forstoppelse, vandig diarré, bleg hud (anæmi), kvalme, opkastning, vægttab, rygsmerte eller mavesmerter, især efter at have spist, eller problemer med at lade vandet (vandladning).

Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever en af følgende bivirkninger:

- Åndedrætsbesvær, hurtigt hjerteslag, feber, inkontinens (ukontrollerbar vandladning), forvirring, svimmelhed eller rastløs uro.

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du oplever nogen af bivirkningerne anført herover.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel.

Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blister efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xermelo indeholder

- Aktivt stof: telotristatethyl. Hver filmovertrukket tablet indeholder telotristat etiprat svarende til 250 mg telotristatethyl.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: lactose (se punkt. 2 under "Xermelo indeholder lactose"), hydroxypropylcellulose, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat og kolloid vandfri silica,

Filmovertæk: poly(vinylalkohol) (E1203), titandioxid (E171), macrogol 3350 (E1521) og talcum (E553b).

Udseende og pakningsstørrelser

Tabletterne er hvide til råhvide, filmovertrukne og har oval form. Hver tablet er cirka 17 mm lang og 7,5 mm bred og med "T-E" præget på den ene side og "250" præget på den anden side. Tabletterne er pakket i et PVC/PCTFE/PVC/Alu-blisterkort. Blisterkortene er pakket i papæske.

Pakninger á 90 og 180 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Frankrig

Fremstiller

Creapharm Industry
29 Rue Léon Faucher
51100 Reims
Frankrig

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Holland

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.