

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Xermelo 250 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur telótristat etíprat sem jafngildir 250 mg af etýl telótristati.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 168 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar eða beinhvítar sporöskjulagaðar filmuhúðaðar töflur (u.þ.b. 17 mm langar og 7,5 mm breiðar) með „T-E“ ígreypu á annarri hlið og „250“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xermelo er ætlað til notkunar ásamt sómatóstatín hliðstæðu til meðferðar við niðurgangi vegna krabbalíkisheilkennis hjá fullorðnum sjúklingum þar sem meðferð með sómatóstatín hliðstæðu dugur ekki.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 250 mg þrisvar á dag.

Tiltæk gögn benda til þess að klínísk svörun náist yfirleitt á fyrstu 12 vikum meðferðar. Ráðlagt er að endurmeta ávinning af áframhaldandi meðferð ef sjúklingurinn hefur ekki svarað meðferðinni á þeim tíma.

Vegna þess að mikill einstaklingsbreytileiki hefur sést er ekki hægt að útiloka uppsöfnun hjá undirhópi sjúklinga með krabbalíkisheilkenni. Því er ekki ráðlagt að taka stærri skammta (sjá kafla 5.2).

Skammtar sem gleymast

Ef skammtur gleymist á sjúklingurinn að taka næsta skammt á fyrirhuguðum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engar sértækar skammtaráðleggingar liggja fyrir handa öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt, miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi, sem ekki þarfnast skilunar (sjá kafla 5.2). Í varúðarskygni er ráðlagt að fylgjast með sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, með tilliti til einkenna um skert þol gagnvart lyfinu.

Notkun Xermelo er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast skilunar (eGFR < 15 ml/mín þarfnast skilunar), þar sem ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi Xermelo hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrastarfsemi

Nauðsynlegt getur verið að minnka skammta í 250 mg tvisvar á dag hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (Child Pugh flokkur A), eftir því hversu vel þeir þola lyfið. Hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child Pugh flokkur B) getur verið nauðsynlegt að minnka skammta í 250 mg einu sinni á dag, eftir því hversu vel þeir þola lyfið. Notkun telótristats er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child Pugh flokkur C) (sjá kafla 5.2).

Börn

Notkun telótristats á ekki við hjá börnum við ábendingunni krabbalíkisheilkenni.

Lyfjagjöf

Til inntöku

Taka á Xermelo með fæðu (sjá kafla 5.1 og 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hækkuð gildi lifrarensíma

Hækkuð gildi lifrarensíma hafa sést í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að fylgjast með lifrarensímum með mælingum áður en meðferð með telótristati hefst og meðan á henni stendur, eftir því sem klínískt tilefni er til. Hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi er ráðlagt að fylgjast samfelld með aukaverkunum og versnun lifrastarfsemi.

Ef sjúklingar fá einkenni sem benda til röskunar á lifrastarfsemi á að mæla gildi lifrarensíma og hætta notkun telótristats ef grunur leikur á lifrarskemmdum. Ekki á að hefja meðferð með telótristati á ný nema aðrar skýringar finnast á lifrarskemmdunum.

Hægðatregða

Telótristat dregur úr tíðni hægðalosunar. Tilkynnt var um hægðatregðu hjá sjúklingum sem tóku stærri skammt (500 mg). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna hægðatregðu. Ef hægðatregða kemur fram á að endurmeta notkun telótristats og annarra lyfja sem notuð eru samhliða og hafa áhrif á þarmahreyfingar.

Þunglyndiskvillar

Tilkynnt hefur verið um þunglyndi, skapdeyfð og áhugaleysi hjá sumum sjúklingum sem fengu telótristat í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.8). Ráðleggja á sjúklingum að tilkynna læknum sínum um öll einkenni þunglyndis, skapdeyfðar og áhugaleysis.

Hjálparefni

Laktósi

Xermelo inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaþþol, algeran laktasaskort eða vanfrásog glúkósa og galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, mega ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á Xermelo

Skammverkandi oktreótíð

Gjöf skammverkandi oktreótíðs samhliða Xermelo minnkaði marktækt útsetningu fyrir etýl telótristati og telótristati, virka umbrotsefninu (sjá kafla 5.2). Gefa á skammverkandi oktreótíð að minnsta kosti 30 mínútum eftir gjöf Xermelo ef þörf er á meðferð með skammverkandi oktreótíði samhliða Xermelo.

Karboxýlesterasa 2 (CES2) hemlar

IC₅₀ fyrir hömlun af völdum lóperamíðs á umbroti etýl telótristats fyrir tilstilli CES2 var 5,2 µM (sjá kafla 5.2). Í 3. stigs klínískum rannsóknum var telótristat reglulega notað ásamt lóperamíði án vísbendinga um breytt öryggi.

Áhrif Xermelo á önnur lyf

CYP2B6 hvarfefni

Telótristat örvar CYP2B6 *in vitro* (sjá kafla 5.2). Samhliðanotkun Xermelo getur dregið úr verkun lyfja sem eru hvarfefni fyrir CYP2B6 (t.d. valpróínsýra, búprópíon, sertralín) með því að draga úr altækri útsetningu þeirra. Ráðlagt er að fylgjast með því hvort verkun er minni en áætlað var.

CYP3A4 hvarfefni

Samhliðanotkun Xermelo getur dregið úr verkun lyfja sem eru hvarfefni fyrir CYP3A4 (t.d. mídazólám, everolímus, súnitinib, simvastatín, etínýlestradíól, amlodipín, cíklósporín...) með því að draga úr altækri útsetningu þeirra (sjá kafla 5.2). Ráðlagt er að fylgjast með því hvort verkun er minni en áætlað var.

Hvarfefni karboxýlesterasa 2 (CES2)

Samhliða notkun Xermelo getur breytt útsetningu fyrir lyfjum sem eru hvarfefni CES2 (t.d. prasugrel, írínótekan, capecitabín og flútamíð) (sjá kafla 5.2). Ef óhjákvæmilegt er að gefa lyfin samhliða á að fylgjast með því hvort virkni þeirra sé minni en búist er við og með aukaverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Ráðleggja á konum á barneignaraldri að nota fullnægjandi getnaðarvörn meðan á meðferð með telótristati stendur.

Meðganga

Engin gögn liggja fyrir um notkun etýl telótristats á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitúráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Notkun Xermelo er ekki ráðlögð á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort etýl telótristat eða umbrotsefni þess berast í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Ekki á að nota Xermelo meðan á brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum telótristats á frjósemi hjá mönnum. Telótristat hafði engin áhrif á frjósemi í dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Xermelo hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þreyta getur komið fram eftir gjöf telótristats, ráðleggja á sjúklingum sem finna fyrir þreytu að forðast akstur og notkun véla þar til einkennin eru liðin hjá (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Þær aukaverkanir sem oftast hefur verið tilkynnt um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með telótristati eru kviðverkur (26%), hækkað gildi gamma-glútamýltransferasa (11%) og þreyta (10%). Þær voru yfirleitt vægar eða miðlungi alvarlegar. Sú aukaverkun sem oftast leiddi til þess að meðferð með telótristati var hætt var kviðverkur og gerðist það hjá 7,1% sjúklinga (5/70).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um hjá 70 sjúklingum með krabbalíkisheilkenni sem fengu 250 mg af etýl telótristati þrisvar á dag ásamt meðferð með sómatóstátín hliðstæðu, í klínískum rannsóknnum með samanburði við lyfleysu, eru taldar upp í töflu 1. Aukaverkanir eru flokkaðar eftir MedDRA líffæraflokkum og tíðni, samkvæmt eftirfarandi skilgreiningum: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Alvarlegustu aukaverkanirnar eru taldar upp fyrst innan hvers tíðniflokks.

Tafla 1 – Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Xermelo

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst	
Geðræn vandamál		Þunglyndi, geðdeyfð	
Taugakerfi		Höfuðverkur	
Meltingarfæri	Kviðverkur ^a , ógleði	Þaninn kviður, hægðatregða, vindgangur	Hægðakökkur (faecaloma) ^c , þarmateppa
Lifur og gall	Hækkað gildi gamma-glútamýltransferasa í blóði ^b	Hækkað gildi alanín amínótransferasa (ALT) í blóði, hækkað gildi aspartat amínótransferasa (AST) í blóði, hækkað	

		gildi alkalísks fosfatasa (ALP) í blóði	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Útlimabjúgur, hiti	

^a Kviðverkur (þ.m.t. verkur í efri og neðri hluta kviðarhols)

^b Hækkað gildi gamma-glútamýltransferasa í blóði (þ.m.t. kjörhugtökin hækkað gildi gamma-glútamýltransferasa í blóði, óeðlileg gildi gamma-glútamýltransferasa og óeðlilegar niðurstöður á lifrarprófi/hækkuð gildi lifrarendísma í blóði, þar sem gildi gamma-glútamýltransferasa var hækkað).

^c Hægðakökkur hefur eingöngu sést í klínískri rannsókn, við skammtinn 500 mg þrisvar á dag (tvisvar sinnum ráðlagður skammtur).

Lýsing valinna aukaverkana

Hækkuð gildi lifrarendísma í blóði

Tilkynnt hefur verið um hækkun á gildum ALT í > 3 x efri mörk eðlilegra gilda (ULN) og á gildum ALP í > 2 x ULN hjá sjúklingum sem fengu meðferð með telótristati og komu flest tilvikin fram þegar notaðir voru stærri skammtar (500 mg). Þessar hækkunir hafa ekki verið tengdar við samtímis hækkun á heildargildi gallrauða í sermi. Hækkunirnar voru að mestu leyti afturkræfar þegar hlé var gert á skömmtum eða skammtar minnkaðir, eða gengu til baka við áframhaldandi meðferð með sömu skömmtum. Upplýsingar um klínísk viðbrögð við hækkunum á gildum lifrarendísma eru í kafla 4.4.

Meltingarfærakvillar

Sú aukaverkun sem oftast var tilkynnt um hjá sjúklingum sem fengu 250 mg af etýl telótristati þrisvar á dag var kviðverkur (25,7%; 18/70), borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu (19,7%; 14/71). Tilkynnt var um þaninn kvið hjá 7,1% sjúklinga (5/70) sem fengu 250 mg af etýl telótristati þrisvar á dag en 4,2% sjúklinga sem fengu lyfleysu (3/71). Vindgangur kom fram hjá 5,7% sjúklinga (4/70) sem fengu 250 mg af etýl telótristati en 1,4% (1/71) sjúklinga sem fengu lyfleysu. Flest tilvikin voru væg eða miðlungi alvarleg og takmörkuðu ekki þátttöku í rannsókninni.

Tilkynnt var um hægðatregðu hjá 5,7% sjúklinga (4/70) í hópnum sem fékk 250 mg af etýl telótristati en hjá 4,2% sjúklinga (3/71) sem fengu lyfleysu. Alvarleg hægðatregða kom fram hjá 3 sjúklingum sem fengu stærri skammt (500 mg), af öllum sjúklingum sem lágu til grundvallar mati á öryggi lyfsins (239 sjúklingar).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Takmörkuð klínísk reynsla er af ofskömmun telótristats hjá mönnum. Tilkynnt hefur verið um meltingarfærakvilla, þ.m.t. ógleði, niðurgang, kviðverki, hægðatregðu og uppköst, hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu stakan 1 500 mg skammt í 1. stigs klínískri rannsókn.

Viðbrögð

Almenn viðbrögð við einkennum eiga að vera meðal meðferðarúræða við ofskömmun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ýmis meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ATC-flokkur: A16AX15

Verkunarháttur

Bæði óbreytt lyf (etýl telótristat) og virka umbrotsefnið (telótristat) eru hemlar á virkni L-tryptófan hýdroxýlása (TPH1 og TPH2, hraðatakmarkandi skref í myndun serótóníns). Serótónín leikur lykilhlutverk við stjórnun ýmissa mikilvægra lífeðlisfræðilegra ferla, þ.m.t. seytingar, hreyfingar, bólgu og skynjunar í meltingarvegi, og er skilið út í of miklu magni hjá sjúklingum með krabbalíkisheilkenni. Með því að hamla virkni TPH1 í útlægum vefjum minnkar telótristat framleiðslu serótóníns og dregur þannig úr einkennum sem tengjast krabbalíkisheilkenni.

Lyfhrif

Í 1. stigs rannsóknum leiddi gjöf etýl telótristats hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (skammtar á bilinu 100 mg einu sinni á dag til 500 mg þrisvar á dag) til tölfræðilega marktækrar minnkunar á serótóníni gildi í heilblóði og útskilnaði 5-hýdroxýindóledíksýru í þvagi (urinary 5-hydroxyindoleacetic acid, u5-HIAA) eftir 24 klst. frá upphafi meðferðar, miðað við lyfleysu.

Hjá sjúklingum með krabbalíkisheilkenni olli telótristat minnkun á útskilnaði u5-HIAA (sjá töflu 3 fyrir TELESTAR-rannsóknina og upplýsingar um TELECAST-rannsóknina). Tölfræðilega marktæk minnkun á útskilnaði u5-HIAA sást við gjöf 250 mg af etýl telótristati þrisvar á dag, borið saman við lyfleysu, í báðum 3. stigs rannsóknum.

Verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun og öryggi við notkun telótristats til meðferðar við krabbalíkisheilkenni hjá sjúklingum með taugainnkirtlaæxli með meinvörpum, sem fengu meðferð með sómatóstatín hliðstæðu, í 12 vikna tvíblindri, slembiraðaðri, fjölsetra 3. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem gerð var hjá fullorðnum sjúklingum og innihélt 36 vikna opna framlengingu þar sem allir sjúklingar fengu telótristat (TELESTAR-rannsóknin).

Alls var verkun metin hjá 135 sjúklingum. Meðalaldur var 64 ár (á bilinu 37 til 88 ár), 52% voru karlkyns og 90% voru af hvítum kynstofni. Allir sjúklingar voru með sérhæfð taugainnkirtlaæxli með meinvörpum og krabbalíkisheilkenni. Þeir fengu meðferð með sómatóstatín hliðstæðu og höfðu hægðir ≥ 4 sinnum á dag.

Í rannsókninni var 12 vikna tvíblint meðferðartímabil þar sem sjúklingar fengu upphaflega lyfleysu ($n = 45$), 250 mg af etýl telótristati ($n = 45$) eða stærri skammt (500 mg af etýl telótristati; $n = 45$) þrisvar á dag. Sjúklingar máttu nota bráðalyf (skammverkandi meðferð með sómatóstatín hliðstæðu) og hægðastemmandi lyf við einkennum meðan á rannsókninni stóð, en þurftu að vera á stöðugri langverkandi meðferð með sómatóstatín hliðstæðu allt tvíblinda meðferðartímabilið. Xermelo var tekið 15 mínútum fyrir eða innan 1 klst eftir máltíð.

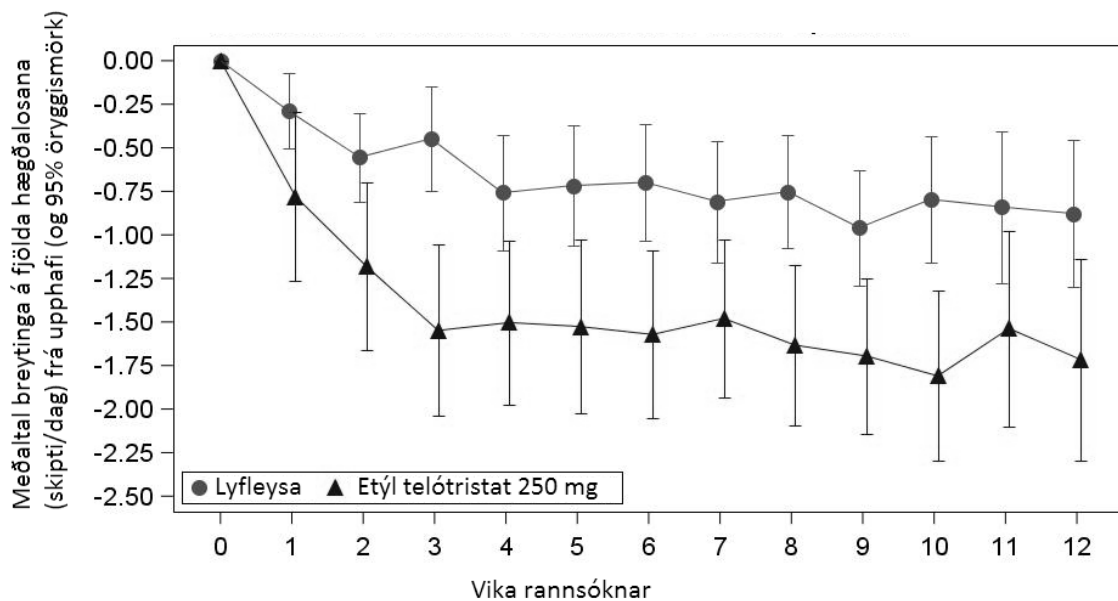
Tafla 2: Svörun varðandi hægðalosun (TELESTAR rannsóknin)

	Breyta	Lyfleysa	Etýl telótristat 250 mg tid
Daglegar hægðalosanir við upphaf rannsóknarinnar	Fjöldi sjúklinga	45	45
	Meðalgildi í upphafi (SD)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
Aðalmælibreyta: Meðalgildi breytinga á fjölda daglegra hægðalosana á 12 vikum frá upphafi rannsóknarinnar	Fjöldi sjúklinga	45	45
	Meðalgildi breytinga yfir 12 vikur: meðaltal (SD)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
ANCOVA^a	Mismunur meðaltala með aðferð minnstu fervika (Least Square)	---	-0,6
	97,5% öryggismörk fyrir mismuninn	---	-1,16; -0,06
	p-gildi	---	0,01
Hlutfall sjúklinga með varanlega svörun^b	Fjöldi sjúklinga	45	45
	Sjúklingar sem svöruðu, n (%)	9 (20,0)	20 (44,4) ^c
BM = hægðalosun; tid=þrisvar á dag; SD=staðalfrávik.			
a. Samvikagreining (analysis of covariance) þar sem meðferðarhópur og lagskipting eftir 5-HIAA í þvagi við slembiröðun eru fastir áhrifaþættir (fixed effects) og fjöldi daglegra hægðalosana við upphaf rannsóknarinnar er föst skýribreyta (fixed covariate).			
b. Skilgreint sem það hlutfall af sjúklingum sem svöruðu meðferð sem náði $\geq 30\%$ fækkun daglegra hægðalosana í 50% af tvíblinda meðferðartímabilinu.			
c. $p=0,01$			

Þegar full áhrif af telótristati eru komin fram (á síðustu 6 vikum tvíblinda meðferðartímabilsins) var hlutfall sjúklinga sem náði a.m.k. 30% fækkun hægðalosana 51% (23/45) í hópnum sem fékk 250 mg af telótristati en 22% (10/45) í hópnum sem fékk lyfleysu (*post-hoc* greining).

Á 12 vikna tvíblinda meðferðartímabilinu sást vikuleg minnkun á tíðni hægðalosana að meðaltali þegar í 3. viku hjá þeim sem fengu telótristat og var minnkunin, borið saman við þá sem fengu lyfleysu, mest á seinni 6 vikum tvíblinda meðferðartímabilsins (sjá mynd 1).

Mynd 1 – Meðalbreyting á fjölda daglegra hægðalosana frá upphafi rannsóknarinnar eftir vikum tvíblinda meðferðartímabilsins, þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT)



Athugið: Myndin sýnir meðaltal og 95% öryggismörk (samkvæmt venjulegri námundun) fyrir breytingu á fjölda daglegra hægðalosana frá upphafi (skipti/dag), sýnd eru meðalgildi fyrir hverja viku.

Hlutfall sjúklinga sem tilkyntu um minnkun á daglegri tíðni hægðalosunar (meðaltal 12 vikna) var:

- Sjúklingar með meðaltalsminnkun um að minnsta kosti 1 hægðalosun á dag: 66,7% (etýl telótristat 250 mg) og 31,1% (lyfleysa);
- Sjúklingar með meðaltalsminnkun um að minnsta kosti 1,5 hægðalosun á dag: 46,7% (etýl telótristat 250 mg) og 20,0% (lyfleysa);
- Sjúklingar með meðaltalsminnkun um að minnsta kosti 2 hægðalosunir á dag: 33,3% (etýl telótristat 250 mg) og 4,4% (lyfleysa).

Tafla 3: Útskilnaður u5-HIAA í upphafi og í viku 12 (TELESTAR rannsóknin)

	Breyta	Lyfleysa	Etýl telótristat 250 mg tid
Útskilnaður u5-HIAA (mg/24 klst) í upphafi	Fjöldi sjúklinga	44	42
	Meðaltal í upphafi ^a (SD)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
Hlutfallsleg breyting á útskilnaði u5-HIAA (mg/24 klst) frá upphafi til viku 12	Fjöldi sjúklinga	28	32
	Hlutfallsleg breyting í viku 12: Meðaltal (SD)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
	Mat á mun eftir meðferð (95% öryggismörk) ^b	---	-53,4 ^c (-69,32; -38,79)

tid=prisvar á dag; SD=staðalfrávik; u5-HIAA = 5-hýdroxýíndóledíksýra í þvagi (urinary 5-hydroxyindoleacetic acid).

a. Upphafsgildi eru byggð á öllum sjúklingum sem gögn lágu fyrir um í upphafi rannsóknarinnar.

b. Tölfræðipróf notuðust við blokkaða tveggja sýna Wilcoxon Rank Sum útreikninga (van Elteren próf), lagskipt samkvæmt gildum u5-HIAA við slembiröðun. Öryggismörk voru byggð á Hodges-Lehmann mati á miðgildum paraðra mismunargilda.

c. p<0,001

Enginn marktækur munur var á meðferðarhópunum varðandi hitapot eða kviðverki.

Post-hoc greining sýndi að meðalfjöldi daglegra skammverkandi inndælinga af sómatóstatín hliðstæðu, sem notaðar voru sem bráðalyf á 12 vikna tvíblinda meðferðartímabilinu, var 0,3 hjá hópnum sem fékk 250 mg af etýl telótristati en 0,7 hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Gerð var undirransókn með fyrir fram skilgreindum viðtölum við 35 sjúklinga við lok rannsóknarinnar, til að meta mikilvægi og klíníska þýðingu bata á einkennum. Áður en þátttakendur fengu að vita hvaða meðferð þeir höfðu fengið voru þeir spurðir spurninga sem ætlað var að skýra frekar umfang þeirra breytinga sem þeir fundu fyrir meðan á rannsókninni stóð. 12 sjúklingar voru „mjög ánægðir“ og höfðu þeir allir fengið telótristat. Hlutfall sjúklinga sem voru „mjög ánægðir“ var 0/9 (0%) í hópnum sem fékk lyfleysu, 5/9 (56%) í hópnum sem fékk 250 mg af etýl telótristati þrisvar á dag og 7/15 (47%) í hópnum sem fékk stærri skammta af etýl telótristati.

Alls hættu 18 sjúklingar (13,2%) þátttöku í rannsókninni fyrr en áætlað var meðan á tvíblinda meðferðartímabilinu stóð, 7 sjúklingar í hópnum sem fékk lyfleysu, 3 í hópnum sem fékk 250 mg af etýl telótristati og 8 í hópnum sem fékk stærri skammta. Við lok 12 vikna tvíblinda meðferðartímabilsins hófu 115 sjúklingar (85,2%) þátttöku í 36 vikna opinni framlengingu rannsóknarinnar, þar sem skömmtum allra þátttakenda var breytt þannig að þeir fengu stærri skammta af etýl telótristati (500 mg) þrisvar á dag.

Í 3. stigs rannsókn sem hönnuð var á svipaðan hátt (TELECAST-rannsóknin) var verkun metin hjá alls 76 sjúklingum. Meðalaldur var 63 ár (á bilinu 35 til 84 ár), 55% voru karlkyns og 97% voru af hvítum kynstofni.

Allir sjúklingar voru með sérhæfð taugainnkirtlaæxli með meinvörpum og krabbalíkisheilkenni. Flestir þeirra (92,1%) höfðu hægðir sjaldnar en 4 sinnum á dag og allir nema 9 fengu meðferð með sómatóstatín hliðstæðu.

Aðalmælibreytan var hlutfallsleg breyting á útskilnaði u5-HIAA frá upphafi til viku 12. Meðalgildi útskilnaðar u5-HIAA í upphafi var 69,1 mg/24 klst. hjá hópnum sem fékk 250 mg (n = 17) en 84,8 mg/24 klst. hjá hópnum sem fékk lyfleysu (n = 22). Hlutfallsleg breyting á útskilnaði u5-HIAA frá upphafi til viku 12 var +97,7% hjá hópnum sem fékk lyfleysu en -33,2% hjá hópnum sem fékk 250 mg.

Meðalfjöldi daglegra hægðalosana í upphafi var 2,2 hjá hópnum sem fékk lyfleysu (n = 25) en 2,5 hjá hópnum sem fékk 250 mg (n = 25). Meðalgildi breytinga á fjölda daglegra hægðalosana á 12 vikum frá upphafi rannsóknarinnar var + 0,1 hjá hópnum sem fékk lyfleysu en - 0,5 hjá hópnum sem fékk 250 mg. Áferð hægða, samkvæmt Bristol hægðaskalanum, var betri hjá hópnum sem fékk 250 mg af etýl telótristati en hjá hópnum sem fékk lyfleysu. 40% sjúklinga (10/25) náðu varanlegri svörum (samkvæmt skilgreiningu í töflu 2) í hópnum sem fékk 250 mg af etýl telótristati en 0% í hópnum sem fékk lyfleysu (0/26) (p = 0,001).

Lagt var mat á langtíma öryggi og þol fyrir telótristati í 3. stigs, fjölsetra, opinni langtíma framhaldsrannsókn, sem ekki taldist lykilrannsókn (ekki slembiröðuð). Sjúklingar sem höfðu tekið þátt í einhverri 2. eða 3. stigs rannsókn á notkun Xermelo við krabbalíkisheilkenni voru gjaldgengir til inntöku í rannsóknina með sömu skammta og skömmtunaráætlun og í fyrri rannsókn sem þeir tóku þátt í, og fengu meðferð í a.m.k. 84 vikur. Engir marktækir nýir öryggisþættir komu í ljós. Aukamarkmið rannsóknarinnar var að meta breytingar á lífsgæðum sjúklinga til og með viku 84. Lífsgæði héldust yfirleitt stöðug meðan á rannsókninni stóð.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Xermelo hjá öllum undirhópum barna við krabbalíkisheilkenni (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf etýl telótristats og virks umbrotsefnis þess hafa verið rannsökuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með krabbalíkisheilkenni.

Frásög

Eftir inntöku hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum er etýl telótristat frásogað hratt og umbrotið nær algerlega í virkt umbrotsefni sitt. Hágildi þéttni etýl telótristats í plasma náðist 0,53 til 2,00 klst eftir inntöku og hágildi þéttni virka umbrotsefnisins náðist 1,50 til 3,00 klst eftir inntöku.

Eftir gjöf á stökum 500 mg skammti af etýl telótristati (tvöfaldur ráðlagður skammtur) við fastandi aðstæður hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, var meðalgildi C_{max} 4,4 ng/ml og meðalgildi AUC_{0-inf} 6,23 ng•klst./ml fyrir etýl telótristat. Meðalgildi C_{max} var 610 ng/ml og meðalgildi AUC_{0-inf} var 2320 ng•klst./ml fyrir telótristat.

Hjá sjúklingum með krabbalíkisheilkenni, sem fá langverkandi meðferð með sómatóstatín hliðstæðu, var etýl telótristat einnig umbrotið hratt í virkt umbrotsefni sitt. Mikill breytileiki (% CV á bilinu 18% til 99%) sást í lyfjahvarfabreytum etýl telótristats og virka umbrotsefnisins. Meðalgildi fyrir lyfjahvarfabreytur etýl telótristats og virka umbrotsefnisins virtust óbreytt frá viku 24 til viku 48, sem bendir til þess að jafnvægi hafi náðst í viku 24 eða fyrr.

Áhrif af fæðu

Í rannsókn á áhrifum fæðu á lyfjahvörf leiddi gjöf 500 mg skammts af etýl telótristati með fituríkri máltíð til þess að útsetning fyrir óbreyttu lyfinu jókst (C_{max} var 112% hærra, $AUC_{0-tlast}$ var 272% hærra og $AUC_{0-\infty}$ var 264% hærra en ef lyfið var tekið fastandi) og sama átti við um virka umbrotsefnið (C_{max} var 47% hærra, $AUC_{0-tlast}$ var 32% hærra og $AUC_{0-\infty}$ var 33% hærra en ef lyfið var tekið fastandi).

Dreifing

Bæði etýl telótristat og virkt umbrotsefni þess eru > 99% bundin við prótein í plasma hjá mönnum.

Umbrot

Eftir inntöku er etýl telótristat umbrotið af karboxýlesterösum þannig að virkt aðalumbrotsefni myndast. Eina umbrotsefni telótristats (virka umbrotsefnið) sem var stöðugt >10% af heildar lyfjatengdum efnum í plasma var oxað, afkarboxýlerað og afamínerað umbrotsefni, LP-951757. Altæk útsetning fyrir LP-951757 var u.þ.b. 35% af altækri útsetningu fyrir telótristati (virka umbrotsefnið) í rannsókninni á massajafnvægi. LP-951757 var lyfjafræðilega óvirkt gegn TPH1 *in vitro*.

Milliverkanir

Cýtókróm CYP2B6

Telótristat (virka umbrotsefnið) olli styrkháðri aukningu á þéttni CYP2B6 mRNA *in vitro* (> 2-faldri aukningu og >20% af áhrifum jákvæðs viðmiðunarsýnis, og voru hámarksáhrif svipuð og af jákvæðu viðmiðunarsýni), sem bendir til hugsanlegrar CYP2B6 örvunar (sjá kafla 4.5).

CYP3A4

In vitro niðurstöður sýndu fram á að hvorki etýl telótristat né virka umbrotsefnið örva CYP3A4 við þá þéttni sem næst í líkamanum. Möguleikinn á því að etýl telótristat virki sem örvi á CYP3A4 var ekki metinn við þá þéttni sem vænta má í meltingarfærum vegna lélegrar leysni þess *in vitro*.

Etýl telótristat hefur stýriláhrif (allosteric interaction) á CYP3A4 *in vitro*, sem leiðir samtímis til minnkaðrar umbreytingar mídazólams í 1'-OH-MDZ og aukinnar umbreytingar í 4-OH-MDZ.

Í klínískri *in vivo* rannsókn á milliverkunum við mídazólum (næmt hvarfefni fyrir CYP3A4) eftir gjöf endurtekinna skammta af etýl telótristati var altæk útsetning fyrir samhliða gefnu mídazólami marktækt minnkuð (sjá kafla 4.5). Þegar 3 mg af mídazólum voru tekin inn samhliða eftir 5 daga meðferð með etýl telótristati 500 mg þrisvar á dag (tvöfaldur ráðlagður skammtur) lækkaði meðalgildi C_{max} fyrir mídazólum um 25% og meðalgildi AUC_{0-inf} um 48%, borið saman við ef mídazólum var tekið eitt sér. Meðalgildi C_{max} , fyrir virka umbrotsefnið, 1'-hýdroxýmídazólum lækkaði einnig um 34% og meðalgildi AUC_{0-inf} um 48%.

Önnur CYP-ensím

Á grundvelli *in vitro* niðurstaðna er ekki gert ráð fyrir neinum milliverkunum sem skipta máli klínískt, við önnur cytókróm P450 ensím.

Karboxylesterasar

IC_{50} fyrir hömlun af völdum lóperamíðs á umbroti etýl telótristats fyrir tilstilli CES2 var 5,2 μM (sjá kafla 4.5).

Etýl telótristat hamlaði virkni CES2 *in vitro* og var IC_{50} u.þ.b. 0,56 μM .

Flutningskerfi

P-glykóprótein (P-gp) og MRP-2 (multi-drug resistance associated protein 2)

Etýl telótristat hamlaði virkni P-gp *in vitro*, en virka umbrotsefnið gerði það ekki í þéttni sem skiptir máli klínískt.

Etýl telótristat hamlaði flutningi sem miðlað er af MRP2 (98% hömlun).

Í sértækri klínískri rannsókn á milliverkunum jókst C_{max} og AUC fyrir fexófenadín (hvarfefni fyrir P-gp og MRP-2) um 16% þegar stakur 180 mg skammtur af fexófenadíni var tekinn inn samhliða töku etýl telótristats 500 mg þrisvar á dag (tvöfaldur ráðlagður skammtur) í 5 daga. Á grundvelli þessarar litlu aukningar eru milliverkanir við hvarfefni fyrir P-gp eða MRP-2, sem skipta máli klínískt, ólíklegar.

BCRP (breast cancer resistance protein)

Etýl telótristat hamlaði virkni BCRP ($IC_{50} = 20 \mu M$), *in vitro*, en virka umbrotsefnið telótristat sýndi enga marktæka hömlun á virkni BCRP ($IC_{50} > 30 \mu M$). Möguleikarnir á *in vivo* milliverkunum með hömlun á virkni BCRP eru taldir litlir.

Önnur flutningskerfi

Á grundvelli *in vitro* niðurstaðna er ekki gert ráð fyrir neinum milliverkunum sem skipta máli klínískt, við önnur flutningskerfi.

Skammverkandi oktreótíð

Rannsókn á áhrifum skammverkandi oktreótíðs (þrír 200 míkrogramma skammtar sem dælt var undir húð með 8 klukkustunda millibili) á lyfjahvörf staks 500 mg skammts af etýl telótristati hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi 86% minnkun á margfeldis meðaltali C_{max} og 81% minnkun á margfeldis meðaltali $AUC_{0-tlast}$ fyrir etýl telótristat (sjá kafla 4.5). Í 12 vikna tvíblindri, slembiraðaðri, fjölsetra klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem gerð var hjá fullorðnum sjúklingum með krabbalíkisheilkenni sem fengu langtímameðferð með sómatóstátín hliðstæðu varð ekki vart við minnkaða útsetningu.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Lyf sem draga úr magasýru

Samhliða notkun telótristat etíprats (Xermelo, hippúrat salt af etýltelótristati) og lyfja sem draga úr magasýru (ómeprazol og famotidín) sýndi að AUC fyrir etýltelótristat jókst 2-3 falt, en AUC fyrir virka umbrotsefnið (telótristat) var óbreytt. Þar sem etýltelótristat umbreytist hratt í virka umbrotsefnið, sem er > 25 sinnum virkara en etýltelótristat, þarf ekki að breyta skömmtum þegar Xermelo er notað samhliða lyfjum sem draga úr magasýru.

Brotthvarf

Eftir stakan 500 mg skammt af ¹⁴C-etýl telótristati til inntöku voru u.þ.b. 93% af skammtinum endurheimt. Meirihlutinn var skilinn út með hægðum.

Brotthvarf etýl telótristats og telótristats um nýru eftir inntöku er lítið (minna en 1% af skammtinum endurheimtist í þvagi).

Eftir stakan 250 mg skammt af etýl telótristati til inntöku hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var þéttni etýl telótristats í þvagi nálægt mörkum þess sem unnt er að magngreina (< 0,1 ng/ml) eða undir þeim. Úthreinsun telótristats um nýru var 0,126 l/klst.

Sýnilegur helmingunartími etýl telótristats hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir stakan 500 mg skammt af ¹⁴C-etýl telótristati til inntöku var u.þ.b. 0,6 klst. og helmingunartími virka umbrotsefnisins var 5 klst. Eftir gjöf 500 mg þrisvar á dag var sýnilegur helmingunartími u.þ.b. 11 klst.

Línulegt/ólínulegt samband

Hjá sjúklingum sem fengu 250 mg þrisvar á dag sást lítils háttar uppsöfnun telótristats og var miðgildi uppsöfnunarhraða 1,55, byggt á AUC_{0-4h} [lágildi 0,25; hágildi 5,00; n = 11; vika 12], með miklum einstaklingsbreytileika (%CV = 72%). Hjá sjúklingum sem fengu 500 mg þrisvar á dag (tvöfaldur ráðlagður skammtur) var miðgildi uppsöfnunarhraða 1,095, byggt á AUC_{0-4h} [lágildi 0,274; hágildi 11,46; n = 16; vika 24], með miklum einstaklingsbreytileika (%CV = 141,8%).

Vegna þess að mikill einstaklingsbreytileiki hefur sést er ekki hægt að útiloka uppsöfnun hjá undirhópi sjúklinga með krabbalíkisheilkenni.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki hefur verið lagt endanlegt mat á áhrif aldurs á lyfjahvörf etýl telótristats eða virks umbrotsefnis þess. Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar hjá öldruðum.

Skert nýrnastarfsemi

Rannsókn var gerð á áhrifum skerðingar á nýrnastarfsemi á lyfjahvörf staks 250 mg skammts af etýl telótristati. Átta einstaklingar með alvarlega eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi, sem ekki þörfuðust skilunar [eGFR ≤ 33 ml/mín við skimun og ≤ 40 ml/mín daginn fyrir skömmun] og átta einstaklingar sem voru heilbrigðir eða með vægt skerta nýrnastarfsemi [eGFR ≥ 88 ml/mín við skimun og ≥ 83 ml/mín daginn fyrir skömmun] tóku þátt í rannsókninni.

Hjá einstaklingum með alvarlega eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi sást aukning (1,3-föld) á C_{max} við hámarks útsetningu fyrir etýl telótristat og aukning (< 1,52-föld) á útsetningu í plasma (AUC) og C_{max} virka umbrotsefnisins telótristats miðað við heilbrigða einstaklinga eða einstaklinga með vægt skerta nýrnastarfsemi.

Breytileiki á aðal lyfjahvarfabreytum telótristats í plasma, var meiri hjá einstaklingum með alvarlega eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi, með CV% á bilinu frá 53,3% fyrir C_{max} til 77,3% fyrir AUC, borið saman við 45,4% fyrir C_{max} og 39,7% fyrir AUC hjá einstaklingum sem voru heilbrigðir eða með vægt skerta nýrnastarfsemi.

Gjöf staks 250 mg skammts þoldist vel hjá einstaklingum með alvarlega eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Á heildina litið veldur alvarleg eða miðlungi alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi ekki klínískt mikilvægum breytingum á lyfjahvörfum eða öryggi etýl telótristats eða umbrotsefnis þess, telótristats. Því virðist ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum handa sjúklingum með væga, miðlungi alvarlega eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi, sem ekki þarfnast skilunar. Með tilliti til þess mikla breytileika sem sést, er ráðlagt í varúðarskygni að fylgjast með sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, með tilliti til einkenna um skert þol gagnvart lyfinu.

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi lyfsins hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast skilunar (eGFR < 15 ml/mín/1,73 m² þarfnast skilunar).

Skert lifrarstarfsemi

Rannsókn á áhrifum skertrar lifrarstarfsemi var gerð hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi og heilbrigðum einstaklingum. Þegar gefinn var stakur 500 mg skammtur, var útsetning fyrir óbreyttu lyfinu og virka umbrotsefninu (samkvæmt AUC_{0-last}) meiri hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (2,3- og 2,4-falt, í þeirri röð) og sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (3,2- og 3,5-falt, í þeirri röð), en hjá heilbrigðum einstaklingum. Gjöf staks 500 mg skammts þoldist vel. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammta hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkar A og B, í þeirri röð), eftir því hvernig þeir þola lyfið (sjá kafla 4.2).

Frekari rannsókn á áhrifum skertrar lifrarstarfsemi var gerð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og heilbrigðum einstaklingum. Eftir stakan 250 mg skammt var útsetning fyrir óbreyttu lyfi aukin hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, miðað við heilbrigða einstaklinga, AUC_{0-last} var aukið um 317,0% og C_{max} um 529,5%. Útsetning fyrir virku umbrotsefni var einnig aukin hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, miðað við heilbrigða einstaklinga, AUC_{0-last} var aukið um 497%, AUC_{inf} um 500% og C_{max} um 217%. Auk þess var helmingunartími virka umbrotsefnisins aukinn, þ.e. meðalhelmingunartími var 16,0 klukkustundir hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, borið saman við 5,47 klukkustundir hjá heilbrigðum einstaklingum. Á grundvelli þessara niðurstaðna er notkun telótristats etíprats ekki ráðlögð handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi.

Hjá rottum sást minnkað gildi serótónín (5-HT) í heila við skammta af telótristat etíprati til inntöku sem námu ≥ 1 000 mg/kg/dag. Gildi 5-HIAA í heila voru óbreytt við alla skammta af etýl telótristati sem rannsakaðir voru. Það er u.þ.b. 14 sinnum útsetning hjá mönnum (AUC_{total}) við ráðlagða hámarksskammta fyrir menn sem námu 750 mg/dag fyrir virka umbrotsefnið LP-778902.

Í 26 vikna rannsókn á eituráhrifum endurtekinna skammta hjá rottum voru ákvörðuð mörk fyrir engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) sem námu 50 mg/kg/dag. Það er u.þ.b. 0,4 sinnum útsetning hjá mönnum (AUC_{total}) við ráðlagða hámarksskammta fyrir menn sem námu 750 mg/dag fyrir virka umbrotsefnið LP-778902. Við skammta sem námu 200 og 500 mg/kg/dag sást hrörnun/drep í kirtillausum svæðum og/eða kirtilsvæðum magans og/eða aukning á próteinbólum á kirtilsvæðum. Smásæjar breytingar í meltingarvegi gengu til baka á 4 vikum. Þýðing þessara niðurstaðna varðandi meltingarveg fyrir menn er ekki þekkt.

Hjá hundum sást minnkað gildi 5-HT í heila við skammta af telótristat etíprati til inntöku sem námu 200 mg/kg/dag og minnkuð gildi 5-HIAA í heila við skammta sem námu 30 mg/kg/dag. Það er u.þ.b.

21 sinnum útsetning hjá mönnum (AUC_{total}) við ráðlagða hámarksskammta fyrir menn sem námu 750 mg/dag fyrir virka umbrotsefnið LP-778902. Engin minnkun á 5-HT eða 5-HIAA gildum í heila sáust eftir gjöf virka umbrotsefnisins í æð. Klínísk þýðing minnkunar á gildi 5-HIAA í heila, með eða án samtímis minnkunar á gildi 5-HT í heila, er ekki þekkt.

Í 39 vikna rannsókn á eituráhrifum endurtekinna skammta hjá hundum voru ákvörðuð NOAEL sem námu 300 mg/kg/dag. Klínísk ummerki voru einskorðuð við aukna tíðni fljótandi hægða við allar skammtastærðir. Það er u.þ.b. 20 sinnum útsetning hjá mönnum (AUC_{total}) við ráðlagða hámarksskammta fyrir menn sem námu 750 mg/dag fyrir virka umbrotsefnið LP-778902.

Krabbameinsvaldandi áhrif telótristat etíprats voru rannsökuð hjá erfðabreyttum músum (26 vikur) og rottum (104 vikur). Þessar rannsóknir staðfestu að telótristat jók ekki tíðni æxla, hvorki hjá músum né rottum og hvorki hjá karldýrum né kvendýrum, við skammta sem svöruðu til útsetningar sem var hjá músum u.þ.b. 10- til 15-föld útsetning fyrir virka umbrotsefninu við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum og hjá rottum u.þ.b. 2- til 4,5-föld útsetning fyrir virka umbrotsefninu við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum.

Engin neikvæð áhrif sáust á frjósemi hjá karl- eða kvenrottum. Aukin tíðni fósturdauða hafði áhrif á þroska fyrir fæðingu hjá rottum og kaninum (aukin snemmkomin og síðkomin fósturvísun), en engar aukaverkanir komu fram á þroska eftir fæðingu hjá rottum. NOAEL fyrir eituráhrif á föður, móður eða þroska fyrir eða eftir fæðingu hjá rottum eru 500 mg/kg/dag, sem er u.þ.b. 3 til 4 sinnum áætluð útsetning hjá mönnum (AUC_{0-24}) fyrir virka umbrotsefnið LP-778902 við ráðlagða hámarksskammta fyrir menn. NOAEL fyrir eituráhrif á móður og eituráhrif á fósturvísi eða fóstur hjá kaninum eru 125 mg/kg/dag, sem samsvarar 1,5 til 4 sinnum útsetningu hjá mönnum (AUC_{0-24}) fyrir virka umbrotsefnið LP-778902 við ráðlagða hámarksskammta fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósi
Hýdroxýprópýlsellulósi
Natríum kroskarmellósi
Magnesíum sterat
Vatnsfrí kísilkvoða

Filmuhúð

Pólý(vínýl alkóhól) (E1203)
Títan tvíoxíð (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Talkúm (E553b)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/PCTFE/PVC/ál þynna
Þynnunum er pakkað í öskju.

Pakkningar með 90 eða 180 filmuhúðuðum töflum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18 september 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14 júní 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMPYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Xermelo 250 mg filmuhúðaðar töflur
etýl telótristat

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur telótristat etíprat sem jafngildir 250 mg af etýl telótristati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmuhúðuð tafla

90 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

xermelo

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Xermelo 250 mg filmuhúðaðar töflur

etýl telótristat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

SERB SAS

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Xermelo 250 mg filmuhúðaðar töflur etyl telótristat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xermelo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xermelo
3. Hvernig nota á Xermelo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xermelo
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xermelo og við hverju það er notað

Hvað er Xermelo?

Lyfið inniheldur virka efnið etyl telótristat.

Við hverju er Xermelo notað?

Lyfið er notað til meðferðar hjá fullorðnum með kvilla sem nefnist krabbalíkisheilkenni. Heilkennið kemur fram þegar svokallað taugainnkirtlaæxli losar efni sem nefnist serótónín í blóðrásina.

Læknirinn ávísar þessu lyfi ef ekki næst stjórn á niðurganginum með inndælingu annarra lyfja, sem kallast sómatóstátín hliðstæður (lanreótíð eða oktreótíð). Þú munt halda áfram að fá inndælingar þessara lyfja meðan þú tekur Xermelo.

Hvernig verkar Xermelo?

Þegar æxlið losar of mikið serótónín í blóðrásina getur komið fram niðurgangur.

Lyfið verkar með því að draga úr framleiðslu serótóníns í æxlinu. Það mun draga úr niðurgangi.

2. Áður en byrjað er að nota Xermelo

Ekki má nota Xermelo

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir telótristati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Xermelo er notað:

- ef þú ert með lifrarkvilla. Það er vegna þess að notkun lyfsins handa sjúklingum með alvarlega lifrarkvilla er ekki ráðlögð. Ef lifrarkvilli þinn er vægur eða miðlungi alvarlegur gæti læknirinn ákveðið að minnka daglegan skammt þinn af Xermelo. Læknirinn mun einnig fylgjast með lifrinni.
- ef þú ert með nýrnakvilla á lokastigi eða þarfnast skilunar skaltu ræða við lækninn. Það er vegna þess að notkun lyfsins handa sjúklingum með nýrnakvilla á lokastigi, sem þarfnast skilunar, hefur ekki verið rannsökuð.

Fylgstu með aukaverkunum

Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna ummerkja eða einkenna, sem benda til þess að lifur þín starfi ekki eðlilega:

- ógleði eða uppköst (án þekktrar ástæðu), óeðlilega dökkt þvag, gullitun húðar eða augna, verkur hægra megin í efri hluta kviðarhols.

Læknirinn mun taka blóðsýni til rannsókna á lifrinni og ákveða hvort þú átt að halda áfram að taka lyfið.

Ræddu við lækninn eða lyfjafræðing:

- ef þú ert niðurdregin(n), þunglynd(ur) eða finnur ekki fyrir áhuga á eða ánægju af venjulegum athöfnum meðan þú tekur lyfið, þar sem tilkynnt hefur verið um þunglyndi, depurð og áhugaleysi hjá sjúklingum sem fá meðferð með telótristati.
- ef þú finnur fyrir hægðatregðu, þar sem telótristat fækkar þeim skiptum sem þú hefur hægðir.

Rannsóknir

- Læknirinn gæti tekið blóðsýni til rannsókna áður en þú byrjar að taka þetta lyf og meðan þú tekur það. Það er til að fylgjast með því hvort lifrin starfar eðlilega.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ráðlagt handa sjúklingum yngri en 18 ára. Það er vegna þess að notkun þess hjá þeim aldurshópi hefur ekki verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Xermelo

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Xermelo getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja, eða önnur lyf geta haft áhrif á verkun Xermelo. Það gæti leitt til þess að læknirinn þyrfti að breyta þeim skömmtum sem þú tekur. Láttu lækninn vita um öll lyf, þ.m.t.:

- lyf við niðurgangi. Bæði Xermelo og þessi lyf fækka þeim skiptum sem þú hefur hægðir og saman geta þau valdið alvarlegri hægðatregðu. Læknirinn gæti þurft að breyta þeim skömmtum sem þú tekur af þessum lyfjum.
- lyf við flogaveiki, svo sem valpróínsýru.
- lyf við taugainnkirtlaæxlinu, svo sem súnitinib eða everolímus.
- lyf við þunglyndi, svo sem búprópíon eða sertralín.
- lyf sem eru notuð til að forðast höfnun ígræddra líffæra, svo sem cíklósporín.
- lyf sem eru notuð til að lækka kólesterólgildi í blóði, svo sem simvastatín.
- getnaðarvarnalyf til inntöku, svo sem etinýlestradíól.
- lyf við háum blóðþrýstingi, svo sem amlodipín.
- lyf við sumum tegundum krabbameins, svo sem írínótekan, capecitabín og flútamíð.
- lyf sem notuð eru til að draga úr líkum á blóðtappa, svo sem prasugrel.
- okreótíð. Ef þú þarft meðferð með okreótíð til inndælingar undir húð, átt þú að fá inndælinguna að minnsta kosti 30 mínútum eftir töku Xermelo.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Konur mega ekki taka lyfið ef þær eru þungaðar eða gætu orðið þungaðar. Ekki er vitað hvort telótristat getur haft áhrif á barnið.

Konur þurfa að nota öruggar getnaðarvarnir meðan þær taka lyfið.

Konur mega ekki hafa barn á brjósti meðan þær taka Xermelo, þar sem lyfið gæti borist í barnið og haft skaðleg áhrif á það.

Akstur og notkun véla

Xermelo gæti haft minni háttar áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir þreytu skaltu bíða þar til þér líður betur áður en þú ekur eða stjórnar vélum.

Xermelo inniheldur laktósa

Xermelo inniheldur laktósa (sykrutegund). Ef lækni þinn hefur sagt þér að þú sért með óþol gegn tilteknum sykrum skaltu ræða við hann áður en þú tekur lyfið.

Xermelo inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Xermelo

Notið lyfið alltaf eins og lækni þinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni þínu eða lyfjafræðingi.

Hve mikið á að taka?

Ráðlagður skammtur er ein tafla (250 mg) þrisvar á dag. Hámarksskammtur af Xermelo er 750 mg á 24 klst.

Lækni þinn mun ákveða hve lengi þú átt að taka Xermelo.

Ef þú ert með lifrarkvilla gæti lækni þinn ákveðið að minnka daglegan skammt þinn af Xermelo.

Taka lyfsins

- Alltaf á að taka lyfið með máltíð eða einhverri fæðu.
- Þú átt að halda áfram að fá inndælingar sómatóstátín hliðstæðna (lanreótíð eða oktreótíð) meðan þú tekur Xermelo.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þú gætir fundið fyrir ógleði eða kastað upp, eða fengið niðurgang eða kviðverk. Ræddu við lækni og hafðu lyfjapakkan meðferðis.

Ef gleymist að taka Xermelo

Ef þú gleymir að taka skammt á að sleppa honum og taka næsta skammt á fyrirhuguðum tíma.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Xermelo

Þú skalt ekki hætta að taka Xermelo nema ræða fyrst við lækni þinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækni þinn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna aukaverkana:

- ógleði eða uppköst, óeðlilega dökkt þvag, gullitun húðar eða augna, verkur hægra megin í efri hluta kviðarholis. Þetta geta verið merki um að lifur þín starfi ekki eðlilega. Það gæti einnig sést á breytingum á niðurstöðum blóðrannsóknna, svo sem hækkuðum gildum lifrarendsímna í blóði: gamma-glútámýltransferasi (mjög algengt, getur komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10), transamínasari og alkalískur fosfatasí (algengt, getur komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10).

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna aukaverkana:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10):

- Kviðverkur
- Preytu- eða máttleysistilfinning
- Ógleði

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10):

- Vindgangur
- Hiti
- Höfuðverkur
- Hægðatregða
- Þaninn kviður
- Minnkuð matarlyst
- Bjúgur (vökvasöfnun í líkamanum)
- Þunglyndi, þú gætir fundið fyrir skertri sjálfsvirðingu, skorti á áhugahvöt, depurð eða geðdeyfð

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Áhrif á hægðir (þarmateppa, hægðakökkur), vart getur orðið við hægðatregðu, þunnan niðurgang, húðfólva (blóðleysi), ógleði, uppköst, þyngdartap, bakverk eða magaverk sérstaklega eftir máltíð, eða minnkaða þvagmyndun.

Látið lækninn vita tafarlaust ef vart verður við einhverjar eftirtalinna aukaverkana:

- Öndunarerfiðleikar, hraður hjartsláttur, hiti, þvagleki, rugl, sundl eða æsingur.

Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef þú finnur fyrir einhverjum ofantalinna aukaverkana.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xermelo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xermelo inniheldur

- Virka innihaldsefnið er etýl telótristat. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur telótristat etíprat sem jafngildir 250 mg af etýl telótristati.
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: laktósi (sjá kafla 2 undir „Xermelo inniheldur laktósa“), hýdroxýprópylsellulósi, natríum kroskarmellósi, magnesíum sterat og vatnsfrí kísilkvoða
Filmuhúð: pólý(vínýl alkóhól) (E1203), títan tvíoxíð (E171), macrogol 3350 (E1521), og talkúm (E553b).

Lýsing á útliti Xermelo og pakkningastærðir

Töflurnar eru hvítar eða beinhvítar, sporöskjulagaðar og filmuhúðaðar. Hver tafla er u.þ.b. 17 mm löng og 7,5 mm breið með „T-E“ ígreypu á annari hlið og „250“ á hinni hliðinni. Töflurnar eru í PVC/PCTFE/PVC/ál þynnu. Þynnunum er pakkað í öskju.

Pakkningar með 90 eða 180 töflum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Frakkland

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.