

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xermelo 250 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder telotristatetiprat tilsvarende 250 mg telotristatetyl.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 168 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Hvite til off-white, filmdrasjerte, ovale tabletter (omtrent 17 mm lang og 7,5 mm bred) preget med «T-E» på den ene siden og «250» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Xermelo er indisert til behandling av diaré ved karsinoid syndrom i kombinasjonsbehandling med somatostatinanalog (SSA) hos voksne som er utilstrekkelig behandlet med SSA-behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen er 250 mg tre ganger daglig.

Tilgjengelige data tyder på at klinisk respons normalt oppnås i løpet av 12 ukers behandling. Det anbefales å revurdere fordelene ved fortsatt behandling hos pasienter som ikke responderer i løpet av denne tidsperioden.

På grunn av den observerte høye variabiliteten mellom forsøkspersonene, kan ikke akkumulering utelukkes hos en undergruppe pasienter med karsinoid syndrom. Det anbefales derfor å ikke bruke høyere doser (se pkt. 5.2)

Glemte doser

Dersom en dose glemmes, bør pasienten ta den neste dosen til vanlig tid. Pasienten bør ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen spesifikke doseanbefalinger er tilgjengelige for eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ikke krever dialyse (se pkt. 5.2). Som en forholdsregel er det anbefalt at pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon overvåkes for tegn på redusert toleranse.

Bruk av Xermelo er ikke anbefalt hos pasienter med terminal nyresvikt som krever dialyse (eGFR < 15 ml/min som krever dialyse), siden effekt og sikkerhet av Xermelo ikke er fastslått hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse A) kan det være nødvendig å redusere dosen til 250 mg to ganger daglig i henhold til tolerabilitet. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse B) kan det være nødvendig å redusere dosen til 250 mg én gang daglig i henhold til tolerabilitet. Bruk av telotristat er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse C) (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke telotristat i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen karsinoid syndrom.

Administrasjonsmåte

Peroral bruk

Xermelo bør tas med mat (se pkt. 5.1 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forhøyede leverenzymmer

Forhøyede leverenzymmer er observert i kliniske studier (se pkt. 4.8). Kontroll av leverenzymmer før og under behandling med telotristat er anbefalt ved klinisk indikasjon. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon anbefales kontinuerlig observasjon for bivirkninger og forverring av leverfunksjonen. Pasienter som utvikler symptomer som tyder på hepatisk dysfunksjon bør kontrollere leverenzymene, og telotristat bør seponeres dersom det mistenkes leverskader. Behandling med telotristat bør ikke gjenoppstartes med mindre en annen årsak kan forklare leverskadene.

Obstipasjon

Telotristat reduserer avføringsfrekvensen. Obstipasjon er rapportert hos pasienter som bruker en høyere dose (500 mg). Pasienter bør observeres for tegn og symptomer på obstipasjon. Dersom obstipasjon oppstår, bør bruken av telotristat og andre samtidige legemidler som påvirker tarmmotiliteten revurderes.

Depressive lidelser

Depresjon, nedtrykt stemningsleie og redusert interesse er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring hos noen pasienter behandlet med telotristat (se pkt. 4.8). Pasienter bør rådes til å informere legen sin om ethvert symptom på depresjon, nedtrykt stemningsleie eller redusert interesse.

Hjelpestoffer

Laktose

Xermelo inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekten av andre legemidler på Xermelo

Kortidsvirkende oktreotid

Samtidig administrering av kortidsvirkende oktreotid med Xermelo reduserte signifikant den systemiske eksponeringen for telotristatetyl og den aktive metabolitten telotristat (se pkt. 5.2). Kortidsvirkende oktreotid bør administreres minst 30 minutter etter administrering av Xermelo dersom det er nødvendig med kortidsvirkende oktreotid i kombinasjon med Xermelo.

Karboksylesterase 2 (CES2)-hemmere

Loperamids IC₅₀ for hemming av metabolismen av telotristatetyl via CES2 var 5,2 mikrom (se pkt. 5.2). I kliniske fase 3-studier ble telotristat rutinemessig kombinert med loperamid uten tegn på sikkerhetsproblemer.

Effekten av Xermelo på andre legemidler

CYP2B6-substrater

Telotristat induerte CYP2B6 *in vitro* (se pkt. 5.2). Samtidig bruk av Xermelo kan redusere effekten av legemidler som er CYP2B6-substrater (f.eks. valproinsyre, bupropion, sertralin) ved å redusere deres systemiske eksponering. Det anbefales å monitorere for suboptimal effekt.

CYP3A4-substrater

Samtidig bruk av Xermelo kan redusere effekten av legemidler som er CYP3A4-substrater (f.eks. midazolam, everolimus, sunitinib, simvastatin, etinyløstradiol, amlodipin, ciklosporin) ved å redusere deres systemiske eksponering (se pkt. 5.2). Det anbefales å monitorere for suboptimal effekt.

Karboksylesterase 2 (CES2)-substrater

Samtidig bruk av Xermelo kan endre eksponeringen av legemidler som er CES2-substrater (f.eks. prasugrel, irinotekan, kapecitabin og flutamid) (se pkt. 5.2). Monitorer for suboptimal effekt og bivirkninger dersom samtidig administrering er uunngåelig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med telotristat.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av telotristatetyl hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Xermelo er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om telotristatetyl og dets metabolitt blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Xermelo bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

Ingen studier på effekten av telotristat på fertilitet hos mennesker er utført. Telotristat hadde ingen effekt på fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Xermelo har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue kan forekomme etter administrering av telotristat, pasienter med fatigue bør rådes til å avstå fra å kjøre bil eller bruke maskiner til symptomene har avtatt (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med telotristat er abdominalsmerter (26 %), forhøyet gamma-glutamyltransferase (11 %) og fatigue (10 %). De er vanligvis av lett eller moderat alvorlighetsgrad. De vanligst rapporterte bivirkningene som førte til seponering av telotristat var abdominalsmerter hos 7,1 % av pasientene (5/70).

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert i en samlet sikkerhetsanalyse på 70 pasienter med karsinoid syndrom som fikk telotristatetyl 250 mg tre ganger daglig, i kombinasjon med SSA-behandling, i placebokontrollerte kliniske studier, er listet i tabell 1. Bivirkningene er angitt etter MedDRA organklassesystem og frekvens etter følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 – Bivirkninger rapportert hos pasienter behandlet med Xermelo

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt	
Psykiatriske lidelser		Depresjon, nedtrykt stemningsleie	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine	
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerter ^a , kvalme	Abdominal distensjon, obstipasjon, flatulens	Fekalom ^c , intestinal obstruksjon
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyet gamma-glutamyltransferase ^b	Forhøyet alaninaminotransferase (ALAT), forhøyet aspartataminotransferase (ASAT), forhøyet alkalisk fosfatase i blod (ALP)	

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Perifert ødem, pyreksi	
---	---------	------------------------	--

^a Abdominalsmerter (inkl. øvre og nedre abdominalsmerter)

^b Forhøyet gamma-glutamyltransferase (inkl. foretrukne betegnelse for forhøyet gamma-glutamyltransferase, gamma-glutamyltransferase og abnormal leverfunksjonstest/forhøyede leverenzymmer der gamma-glutamyltransferase var forhøyet).

^c Fekalom har kun blitt observert i en klinisk studie ved dose på 500 mg tre ganger daglig (to ganger anbefalt dose).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Forhøyede leverenzymmer

Forhøyet ALAT > 3 × øvre normalgrense (ULN) eller ALP > 2 × ULN er rapportert hos pasienter som fikk telotristatbehandling. De fleste tilfellene er rapportert med en høyere dose (500 mg). Disse er ikke forbundet med samtidig forhøyelse av total serumbilirubin. Økningene var i stor grad reversible ved doseringsavbrudd eller reduksjon, eller gikk tilbake ved opprettholdt behandling på samme dose. For klinisk håndtering av forhøyede leverenzymmer, se pkt. 4.4.

Gastrointestinale sykdommer

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter som fikk 250 mg telotristatetyl tre ganger daglig var abdominalsmerter (25,7 %, 18/70) versus placebo (19,7 %, 14/71). Abdominal distensjon ble rapportert hos 7,1 % av pasientene (5/70) som fikk 250 mg telotristatetyl tre ganger daglig, versus 4,2 % i placebogruppen (3/71). Flatulens ble sett hos 5,7 % av pasientene som fikk 250 mg telotristatetyl (4/70) og hos 1,4 % i placebogruppen (1/71). De fleste tilfellene var lette eller moderate og begrenset ikke behandlingen under studien.

Obstipasjon ble rapportert hos 5,7 % av pasientene (4/70) som fikk 250 mg telotristatetyl og hos 4,2 % av pasientene (3/71) i placebogruppen. Alvorlig obstipasjon ble observert hos 3 pasienter som ble behandlet med en høyere dose (500 mg) i den totale sikkerhetspopulasjonen (239 pasienter).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Det finnes begrenset klinisk erfaring ved overdosering av telotristat hos mennesker. Gastrointestinale forstyrrelser, inkludert kvalme, diaré, abdominalsmerter, forstoppelse og oppkast, er rapportert hos friske individer som tok en enkeltdose på 1 500 mg i en fase 1-studie.

Håndtering

Behandling av en overdose bør inkludere generell symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, ATC-kode: A16AX15

Virkningsmekanisme

Både prodrug (telotristatetyl) og dets aktive metabolitt (telotristat) er hemmere av L-tryptofanhydroksylaser (TPH1 og TPH2, de hastighetsbegrensende trinnene i serotoninbiosyntesen). Serotonin spiller en kritisk rolle i regulering av flere store fysiologiske prosesser, inkludert sekresjon, motilitet, inflammasjon og sensibilitet i gastrointestinalkanalen, og utskilles i for store mengder hos pasienter med karsinoid syndrom. Gjennom hemming av perifer TPH1 reduserer telotristat produksjonen av serotonin og lindrer dermed symptomene forbundet med karsinoid syndrom.

Farmakodynamiske effekter

Dosering av telotristatetyl hos friske individer (doseringsintervall: 100 mg én gang daglig til 500 mg tre ganger daglig) viste statistisk signifikante reduksjoner av serotonin i helblod og 5-hydroksy-indol-eddiksyre (u5-HIAA) i 24-timers urin fra baseline sammenlignet med placebo i fase 1-studier. Hos pasienter med karsinoid syndrom resulterte telotristat i reduksjon av u5-HIAA (se tabell 3 for TELESTAR og informasjon gitt for TELECAST). Statistisk signifikante reduksjoner i u5-HIAA ble sett ved 250 mg telotristatetyl tre ganger daglig sammenlignet med placebo i begge fase 3-studiene.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av telotristat ved behandling av karsinoid syndrom hos pasienter med metastatisk neuroendokrin tumor som fikk behandling med SSA, ble fastslått i en 12-ukers dobbeltblindet, placebokontrollert, randomisert, multisenter fase 3-studie hos voksne pasienter, og inkluderte en 36-ukers åpen forlengelsesstudie der alle pasientene ble behandlet med telotristat (TELESTAR-studien).

Totalt 135 pasienter ble vurdert for effekt. Gjennomsnittsalderen var 64 år (variasjon 37 til 88 år), 52 % var menn og 90 % var hvite. Alle pasientene hadde veldifferensiert metastatisk neuroendokrin tumor og karsinoid syndrom. De var alle i behandling med SSA og hadde ≥ 4 daglige avføringer.

Studien inkluderte en 12-ukers dobbeltblindet behandlingsperiode hvor pasientene først fikk placebo (n = 45), 250 mg telotristatetyl (n = 45) eller en høyere dose (500 mg telotristatetyl, n = 45) tre ganger daglig. I løpet av studien kunne pasientene bruke tilleggslegemiddel (korttidsvirkende SSA-behandling) og antidiarébehandling for symptomatisk lindring, men skulle være i behandling med en stabil dose langtidsvirkende SSA i den dobbeltblindede behandlingsperioden. Xermelo ble tatt innen 15 minutter før eller innen 1 time etter mat.

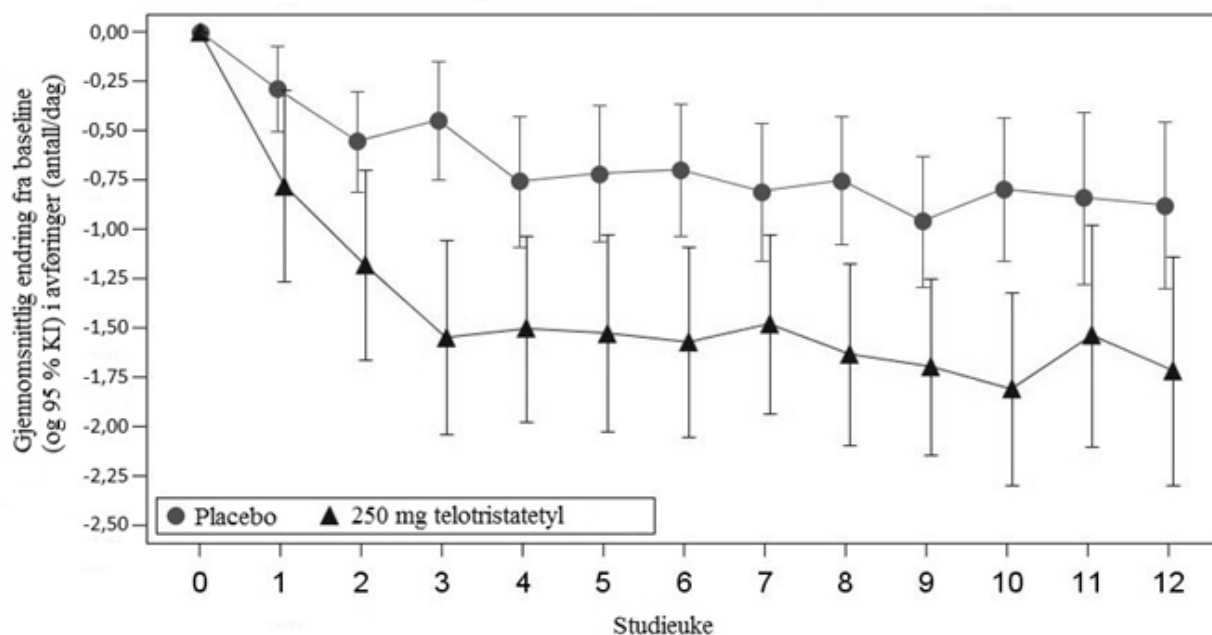
Tabell 2: Respons i antall avføringer (TELESTAR-studien)

	Parameter	Placebo	Telotristatetyl 250 mg TID
Antall avføringer/dag ved baseline	Antall pasienter	45	45
	Gjennomsnittlig baseline (SD)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
Primært endepunkt: endring fra baseline i gjennomsnittlig antall avføringer/dag over 12 uker	Antall pasienter	45	45
	Endring over 12 uker: gjennomsnitt (SD)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
ANCOVA^a	Forskjell i minste kvadraters gjennomsnitt	---	-0,6
	97,5 % KI for forskjellen	---	-1,16; -0,06
	p-verdi	---	0,01
Prosentdel av pasienter med varig respons^b	Antall pasienter	45	45
	Respondere, n (%)	9 (20,0)	20 (44,4) ^c
KI = konfidensintervall, TID = tre ganger daglig, SD = standardavvik.			
a. ANCOVA inkluderte stratifisering av behandlingsgrupper og 5-HIAA i urin ved randomisering som faste effekter, og antall avføringer ved baseline som en fast kovariat.			
b. Definert som andelen av respondenter med ≥ 30 % reduksjon i det daglige antallet avføringer ≥ 50 % av tiden i løpet av den dobbeltblindede behandlingsperioden.			
c. $p = 0,01$			

Ved observasjon av full effekt av telotristat (i løpet av de siste 6 ukene av den dobbeltblindede perioden) var andelen respondere med en reduksjon i antall avføringer på minst 30 %, 51 % (23/45) hos gruppen på 250 mg versus 22 % (10/45) hos placebogruppen (*post-hoc*-analyse).

I den 12-ukers dobbeltblindede behandlingsperioden i studien ble gjennomsnittlig ukentlig reduksjon i avføringsfrekvens på telotristat observert allerede etter 3 uker, med den største reduksjonen i løpet av de siste 6 ukene av den dobbeltblindede behandlingsperioden, sammenlignet med placebo (se figur 1).

Figur 1 – Gjennomsnittlig endring i antall avføringer fra baseline per studieuke i løpet av den dobbeltblindede behandlingsperioden, «intent-to-treat»-populasjon



Merk: denne figuren plottes aritmetisk gjennomsnitt og 95 % konfidensintervall (KI) (basert på normaltilnærming) for endring fra baseline i gjennomsnittlig antall daglige avføringer (antall/dag) hver uke.

Andelen pasienter som rapporterte reduksjoner fra baseline i daglig avføringsfrekvens (gjennomsnittlig over 12 uker) var:

- Pasienter med en gjennomsnittlig reduksjon på minst 1 avføring per dag: 66,7 % (250 mg telotristatetyl) og 31,1 % (placebo),
- Pasienter med en gjennomsnittlig reduksjon på minst 1,5 avføringer per dag: 46,7 % (250 mg telotristatetyl) og 20,0 % (placebo),
- Pasienter med en gjennomsnittlig reduksjon på minst 2 avføringer per dag: 33,3 % (250 mg telotristatetyl) og 4,4 % (placebo).

Tabell 3: u5-HIAA-utskillelse ved baseline og etter 12 uker (TELESTAR-studien)

	Parameter	Placebo	Telotristatetyl 250 mg TID
u5-HIAA-utskillelse (mg/24 timer) ved baseline	Antall pasienter	44	42
	Gjennomsnitt av baseline ^a (SD)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
Prosentvis endring fra baseline i u5-HIAA-utskillelse (mg/24 timer) i uke 12	Antall pasienter	28	32
	Prosentvis endring i uke 12: gjennomsnitt (SD)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
	Estimat av behandlingsforskjellen (95 % KI) ^b	---	-53,4 ^c (-69,32; -38,79)

KI = konfidensintervall, TID = tre ganger daglig, SD = standardavvik, u5-HIAA = 5-hydrokxy-indol-eddiksyre i urin.

a. Baselinedata basert på alle pasienter med data ved baseline.

b. Statistiske undersøkelser brukte en blokket to-utvalgs Wilcoxon rank sum-test (van Elteren-test) stratifisert ved u5-HIAA-stratifisering ved randomisering. KI er basert på et Hodges-Lehmann-estimat av median parett forskjell.

c. $p < 0,001$

Det var ingen signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene for endepunktene rødme (flushing) og abdominalsmerter.

En *post-hoc*-analyse viste at det gjennomsnittlige antallet av daglige injeksjoner med korttidsvirkende SSA som ble brukt som tilleggshandling i løpet av den 12-ukers dobbeltblindede behandlingsperioden, var henholdsvis 0,3 og 0,7 i gruppen med 250 mg telotristatetyl og placebogruppen.

En understudie med prespesifiserte pasientavslutningsintervjuer ble utført for å undersøke relevansen og den kliniske betydningen av symptomforbedringer hos 35 pasienter. Spørsmål ble stilt til blindede deltakere for å ytterligere kunne beskrive graden av opplevd endring i løpet av studien. Det var 12 pasienter som var «veldig fornøyde» og alle sto på telotristat. Av andelen pasienter som var «veldig fornøyde» var 0/9 (0 %) på placebo, 5/9 (56 %) på 250 mg telotristatetyl tre ganger daglig og 7/15 (47 %) på en høyere dose telotristatetyl.

Totalt sett avbrøt 18 pasienter (13,7 %) studien for tidlig i løpet av den dobbeltblindede behandlingsperioden; 7 pasienter var i placebogruppen, 3 var i 250 mg telotristatetyl-gruppen og 8 var i gruppen med høyere dose. Ved avslutningen av den 12-ukers dobbeltblindede behandlingsperioden gikk 115 pasienter (85,2 %) inn i en 36-ukers åpen forlengelsesstudie, der alle pasientene ble titrert opp til en høyere dose telotristatetyl (500 mg) tre ganger daglig.

I en fase 3-studie med lignende design (TELECAST) ble effekt undersøkt hos totalt 76 pasienter. Gjennomsnittsalderen var 63 år (35 til 84 år), 55 % var menn og 97 % var hvite. Alle pasienter hadde veldifferensiert metastatisk nevroendokrin tumor med karsinoid syndrom. De fleste pasientene (92,1 %) hadde færre enn 4 avføringer per dag og alle bortsett fra 9 ble behandlet med SSA.

Det primære endepunktet var den prosentvise endringen i u5-HIAA fra baseline til uke 12. Gjennomsnittlig u5-HIAA-utskillelse 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 prosentvise endringen i u5-HIAA-utskillelse fra baseline til uke 12 var +97,7 % i placebogruppen versus -33,2 % i 250 mg-gruppen.

Gjennomsnittlig antall avføringer ved baseline var henholdsvis 2,2 og 2,5 i placebogruppen (n = 25) og 250 mg-gruppen (n = 25). Endringen i gjennomsnittlig daglig avføring fra baseline over 12 uker var

henholdsvis +0,1 og -0,5 i placebogruppen og 250 mg-gruppen. Avføringskonsistens ved 250 mg telotristatetyl, målt ved Bristol Stool Form Scale, var forbedret sammenlignet med placebo. Det var 40 % pasienter (10/25) med varig respons (som definert i tabell 2) i 250 mg telotristatetylgruppen, versus 0 % i placebogruppen (0/26) ($p = 0,001$).

Langtidssikkerhet og tolerabilitet av telotristat ble evaluert i en ikke-pivotal (ikke-randomisert) fase 3, åpen, multisenter, langtidsutvidet studie. Pasienter som tidligere hadde deltatt i en hvilken som helst Xermelo fase 2- eller fase 3 karsinoidsyndromstudie var kvalifisert til å delta i studien ved samme dosenivå og -regime som identifisert i den originale studien i minst 84 behandlingsuker. Ingen nye, signifikante sikkerhetssignaler ble identifisert. Sekundærformålet med denne studien var å evaluere endringer i pasientenes livskvalitet (QOL) gjennom uke 84. QOL var generelt stabil gjennom hele studien.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xermelo i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av karsinoid syndrom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmokokinetikken til telotristatetyl og dets aktive metabolitt er karakterisert hos friske frivillige og hos pasienter med karsinoid syndrom.

Absorpsjon

Etter peroral administrering hos friske frivillige ble telotristatetyl hurtig absorbert og nesten fullstendig omdannet til dets aktive metabolitt. Maksimale plasmanivåer av telotristatetyl ble oppnådd i løpet av 0,53 til 2,00 timer og for den aktive metabolitten i løpet av 1,50 til 3,00 timer etter peroral administrering. Etter administrering av en enkeltdose på 500 mg telotristatetyl (to ganger den anbefalte dosen) ved fastende forhold hos friske forsøkspersoner, var gjennomsnittlig C_{max} og AUC_{0-inf} henholdsvis 4,4 ng/ml og 6,23 ng•t/ml for telotristatetyl. Gjennomsnittlig C_{max} og AUC_{0-inf} for telotristat var henholdsvis 610 ng/ml og 2320 ng•t/ml.

Hos pasienter med karsinoid syndrom på langtidsvirkende SSA-behandling var det også en hurtig omdannelse av telotristatetyl til dets aktive metabolitt. Det ble observert en høy variabilitet (% CV fra 18 % til 99 %) i parametre for telotristatetyl og dets aktive metabolitt innenfor den samlede farmakokinetikken (PK). Gjennomsnittlige PK-parametre for telotristatetyl og dets aktive metabolitt fremsto uendret mellom uke 24 og uke 48, noe som antyder at steady-state-forholdene ble oppnådd i løpet av eller før uke 24.

Effekt av mat

I en effektstudie på mat resulterte administrering av 500 mg telotristatetyl sammen med et fettriikt måltid i en høyere eksponering for modersubstansen (C_{max} , $AUC_{0-tlast}$ og $AUC_{0-\infty}$ var henholdsvis 112 %, 272 % og 264 % høyere, sammenlignet med fastende tilstand) og dets aktive metabolitt (C_{max} , $AUC_{0-tlast}$ og $AUC_{0-\infty}$, var henholdsvis 47 %, 32 % og 33 % høyere, sammenlignet med fastende tilstand).

Distribusjon

Både telotristatetyl og dets aktive metabolitt er > 99 % bundet til humane plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Etter peroral administrasjon gjennomgår telotristatetyl hydrolyse via karboksylesteraser til dets aktive hovedmetabolitt. Den eneste metabolitten av telotristat (aktiv metabolitt) som konsekvent utgjorde > 10 % av totalt legemiddelrelatert stoff i plasma var dets oksidative, dekarboksylerte, deaminerte

metabolitt, LP-951757. Systemisk eksponering for LP-951757 var omtrent 35 % av den systemiske eksponeringen for telotristat (aktiv metabolitt) i massebalansestudien. LP-951757 var farmakologisk inaktiv ved TPH1 *in vitro*.

Interaksjoner

Cytokromer CYP2B6

Telotristat (aktiv metabolitt) førte til en konsentrasjonsavhengig økning i nivåene av CYP2B6-mRNA *in vitro* (økning på > 2 ganger og > 20 % av den positive kontrollen, med en observert maksimum effekt tilsvarende den positive kontrollen), som tyder på mulig CYPB6-induksjon (se pkt. 4.5).

CYP3A4

Telotristatetyl og dets aktive metabolitt er ikke induktorer av CYP3A4 ved systemisk relevante konsentrasjoner, basert på funn *in vitro*. Telotristats potensielle induksjon av CYP3A4 ble ikke undersøkt ved konsentrasjoner som kan forventes i tarmen, på grunn av dets lave løselighet *in vitro*. Telotristatetyl er involvert i en allosterisk interaksjon med CYP3A4 *in vitro*, noe som samtidig resulterer i redusert omdannelse av midazolam til 1'-OH-midazolam og økt omdannelse til 4-OH-midazolam.

I en klinisk legemiddelinteraksjons (DDI)-studie *in vivo* med midazolam (et sensitivt CYP3A4-substrat), etter administrasjon av flere doser telotristatetyl, var den systemiske eksponeringen for samtidig administrert midazolam signifikant redusert (se pkt. 4.5). Ved samtidig peroral administrasjon av 3 mg midazolam etter 5 dagers behandling med 500 mg telotristatetyl tre ganger daglig (to ganger anbefalte dose), var gjennomsnittlig C_{max} og AUC_{0-inf} for midazolam redusert med henholdsvis 25 % og 48 % sammenlignet med administrering av midazolam alene. Gjennomsnittlig C_{max} og AUC_{0-inf} for den aktive metabolitten, 1'-hydroksymidazolam, var også redusert med henholdsvis 34 % og 48 %:

Andre CYP

Basert på funn *in vitro* forventes ingen klinisk relevante interaksjoner med andre cytokrom P450.

Karboksylesteraser

Loperamids IC_{50} for hemming av metabolismen av telotristatetyl via CES2, var 5,2 mikrom (se pkt. 4.5).

Telotristatetyl hemmet CES2 *in vitro* med en IC_{50} på ca. 0,56 mikrom.

Transportere

P-glykoprotein (P-gp) og multiresistensassosiert protein 2 (MRP-2)

Telotristatetyl hemmet P-gp *in vitro*, men dets aktive metabolitt gjorde det ikke ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Telotristatetyl hemmet MRP-2-mediert transport (98 % hemming).

I en spesifikk klinisk DDI-studie økte C_{max} og AUC for feksofenadin (et substrat for P-gp og MRP-2) med 16 % ved samtidig administrasjon av en peroral enkeltdose på 180 mg feksofenadin og en dose telotristatetyl på 500 mg tre ganger daglig (to ganger anbefalt dose) i 5 dager. Basert på den lille økningen som ble observert, er klinisk betydningsfulle interaksjoner med P-gp og MRP-2-substrater usannsynlig.

Brystkreftresistens-protein (BCRP)

Telotristatetyl hemmet BCRP ($IC_{50} = 20$ mikrom) *in vitro*, men dets aktive metabolitt telotristat viste ingen signifikant hemming av BCRP-aktivitet ($IC_{50} > 30$ mikrom). Potensialet for legemiddelinteraksjoner *in vivo* via hemming av BCRP betraktes som lavt.

Andre transportere

Basert på funn *in vitro* forventes ingen klinisk relevante interaksjoner med andre transportere.

Kortidsvirkende oktreotid

En studie som undersøkte effekten av kortidsvirkende oktreotid (3 doser à 200 mikrogram injisert subkutant med 8 timers mellomrom) på farmakokinetikken til telotristatetyl etter en enkeltdose med 500 mg hos normale og friske frivillige, viste en reduksjon i geometrisk gjennomsnitt for C_{max} og $AUC_{0-t_{last}}$ av telotristatetyl på 86 % og 81 % (se pkt. 4.5). Reduserte eksponeringer ble ikke observert i en 12-ukers dobbeltblindet, placebokontrollert, randomisert, klinisk multisenterstudie hos voksne pasienter med karsinoid syndrom som sto på langtidsvirkende SSA-behandling.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Syresekresjonshemmende legemidler

Samtidig bruk av telotristatetyl (Xermelo, hippuratsaltet av telotristatetyl) med syresekresjonshemmende legemidler (omeprazol og famotidin), viste at AUC for telotristatetyl ble økt 2-3 ganger, mens AUC for den aktive metabolitten (telotristat) ikke var endret. Siden telotristatetyl raskt omdannes til sin aktive metabolitt som er > 25 ganger mer aktiv enn telotristatetyl, er det ikke nødvendig med dosejusteringer ved bruk av Xermelo samtidig med syresekresjonshemmende legemidler.

Eliminasjon

Etter en peroral enkeltdose på 500 mg ^{14}C -telotristatetyl, ble omtrent 93 % av dosen gjenfunnet. Mesteparten ble eliminert i feces.

Telotristatetyl og telotristat har lav renal eliminering etter oral administrering (mindre enn 1 % av dosen ble gjenfunnet i urinen).

Etter én oral enkeltdose på 250 mg telotristatetyl hos friske frivillige, var urinkonsentrasjonen av telotristatetyl nær eller under kvantifiseringsgrensen ($< 0,1$ ng/ml). Renal clearance av telotristat var 0,126 l/time.

Tilsynelatende halveringstid for telotristatetyl hos normale, friske frivillige etter en peroral enkeltdose på 500 mg ^{14}C -telotristatetyl var omtrent 0,6 timer, og for dets aktive metabolitt 5 timer. Etter administrering av 500 mg tre ganger daglig, var den tilsynelatende terminale halveringstiden ca. 11 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Det ble observert en lett akkumulering av telotristatnivåer med en median akkumulasjonsratio basert på AUC_{0-4t} på 1,55 (minimum 0,25, maksimum 5,00, $n = 11$, uke 12) hos pasienter behandlet med 250 mg tre ganger daglig, med en høy variabilitet mellom forsøkspersonene (% CV = 72 %). Hos pasienter behandlet med 500 mg tre ganger daglig (to ganger anbefalt dose), ble det observert en median akkumulasjonsratio basert på AUC_{0-4t} på 1,095 (minimum 0,274, maksimum 11,46, $n = 16$, uke 24), med en høy variabilitet mellom forsøkspersonene (% CV = 141,8 %).

På grunn av den høye observerte variabiliteten mellom forsøkspersonene, kan ikke akkumulering utelukkes hos en undergruppe pasienter med karsinoid syndrom.

Spesielle populasjoner

Eldre

Påvirkningen av alder på farmakokinetikken til telotristatetyl og dets aktive metabolitt er ikke endelig fastslått. Ingen spesifikke studier er utført hos den eldre populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

En studie har blitt utført for å undersøke virkningen av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til en enkeltdose på 250 mg telotristatetyl. Åtte individer med alvorlig til moderat nedsatt nyrefunksjon som ikke krevde dialyse [eGFR \leq 33 ml/min ved screening og \leq 40 ml/min dagen før dosering], og åtte friske individer eller individer med lett nedsatt nyrefunksjon [eGFR \geq 88 ml/min ved screening og \geq 83 ml/min dagen før dosering] ble inkludert i studien.

Hos individene med alvorlig til moderat nedsatt nyrefunksjon ble det observert en økning (1,3 ganger) i maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) for telotristatetyl og en økning ($< 1,52$ ganger) i plasmaeksposering (AUC) og C_{max} for den aktive metabolitten telotristat, sammenlignet med friske individer og individer med lett nedsatt nyrefunksjon. Variasjonen i de viktigste PK-parametere for LP-778902 i plasma var større hos individer med alvorlig til moderat nedsatt nyrefunksjon, med en variasjon i % CV 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 friske individer eller individer med lett nedsatt nyrefunksjon.

Administrasjon av en enkeltdose på 250 mg ble godt tolerert hos individer med alvorlig til moderat nedsatt nyrefunksjon.

Samlet resulterte ikke alvorlig til moderat nedsatt nyrefunksjon i en klinisk betydningsfull endring i PK-profilen for, eller sikkerheten av, telotristatetyl og metabolitten telotristat. Dosejustering er derfor ikke nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ikke krever dialyse. På grunn av den store variabiliteten som er observert er det anbefalt, som en forholdsregel, at pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon overvåkes for tegn på redusert toleranse.

Effekt og sikkerhet hos pasienter med terminal nyresvikt som krever dialyse (eGFR < 15 ml/min/1,73 m² som krever dialyse) er ikke fastslått.

Nedsatt leverfunksjon

En studie på nedsatt leverfunksjon ble utført hos individer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon og hos friske individer. Ved en enkeltdose på 500 mg, var eksponeringen for modersubstansen og dets aktive metabolitt (basert på AUC_{0-last}) høyere hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (henholdsvis 2,3 og 2,4 ganger høyere) og hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (henholdsvis 3,2 og 3,5 ganger høyere), sammenlignet med friske individer. Administrasjon av en enkeltdose på 500 mg ble godt tolerert. En reduksjon av dosen kan være nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child Pugh score A og B) basert på tolerabilitet (se pkt. 4.2).

En videre studie på nedsatt leverfunksjon ble utført hos individer med alvorlig nedsatt leverfunksjon og hos friske individer. Ved en enkeltdose på 250 mg, økte eksponeringen for modersubstansen (AUC_t, og C_{max}) med henholdsvis 317,0 % og 529,5 % og for den aktive metabolitten (AUC_t, AUC_{inf} og C_{max}) med henholdsvis 497 %, 500 % og 217 % hos individer med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med individer med normal leverfunksjon. I tillegg økte halveringstiden til den aktive metabolitten, dvs. at gjennomsnittlig halveringstid var 16,0 timer hos individer med alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med 5,47 timer hos friske individer. Basert på disse funnene er bruk av telotristatetiprat ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh score C) (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet.

Det ble observert en reduksjon i serotonin (5-HT) i hjernen hos rotter ved telotristatetipratdoser på ≥ 1000 mg/kg/dag per os. Nivåer av 5-HIAA i hjernen var uforandret ved alle dosene av telotristatetyl som ble undersøkt. Dette er omtrent 14 ganger den humane eksponeringen (total AUC) med maksimal anbefalt human dose (MRHD) på 750 mg/dag for den aktive metabolitten LP-778902.

I en 26-ukers toksisitetsstudie med gjentatt dosering hos rotter, ble høyeste nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL) bestemt til 50 mg/kg/dag. Dette er omtrent 0,4 ganger den humane eksponeringen (total AUC) med MRHD på 750 mg/dag for den aktive metabolitten LP-778902. Ved doser på 200 og 500 mg/kg/dag ble det observert degenerasjon/nekrose i den ikke-glandulære og/eller glandulære delen av magesekken og/eller forhøyede proteindråper i den glandulære delen. De mikroskopiske forandringene i gastrointestinalkanalen reverserte etter en 4-ukers rekonvalesensperiode. Relevansen av disse gastrointestinalfunnene hos mennesker er ukjent.

Hos hunder ble det observert en reduksjon i 5-HT- og 5-HIAA-nivåer i hjernen ved telotristatetipratdoser på henholdsvis 200 mg/kg/dag og 30 mg/kg/dag per os. Dette er omtrent 21 ganger den humane eksponeringen (total AUC) med MRHD på 750 mg/dag for den aktive metabolitten LP-778902. Det ble ikke observert reduksjon i 5-HT- og 5-HIAA-nivåer i hjernen etter intravenøs administrering av den aktive metabolitten. Den kliniske signifikansen av redusert 5-HIAA i hjernen, med eller uten samtidig reduksjon av 5-HT i hjernen, er ukjent.

I en 39-ukers toksisitetsstudie ved gjentatt dosering hos hunder, ble NOAEL bestemt til 300 mg/kg/dag. Kliniske tegn ble begrenset til økning i frekvensen av flytende feces ved alle doser. Dette er omtrent 20 ganger den humane eksponeringen (total AUC) med MRHD på 750 mg/dag for den aktive metabolitten LP-778902.

Det karsinogene potensiale til telotristatetiprat ble undersøkt med transgene mus (26 uker) og rotter (104 uker). Disse studiene bekreftet at telotristat ikke økte forekomsten av tumorer hos begge arter og kjønn. Dette gjaldt ved doser som tilsvarte en eksponering på omtrent 10 til 15 ganger og 2 til 4,5 ganger human eksponering for den aktive metabolitten med MRHD hos henholdsvis mus og rotter.

Hos rotter var det ingen bivirkninger på fertiliteten hos hanner og hunner. Prenatal utvikling hos rotter og kaniner var påvirket av økt prenatal dødelighet (økt tidlig og sen resorpsjon), men det ble ikke observert bivirkninger på postnatal utvikling hos rotter. NOAEL ved paternal/maternal/prenatal og postnatal utvikling hos rotter er 500 mg/kg/dag. Dette tilsvarer 3 til 4 ganger den estimerte humane eksponeringen (AUC_{0-24}) for den aktive metabolitten LP-778902 med MRHD. NOAEL for maternal og prenatal toksisitet hos kaniner er 125 mg/kg/dag. Dette tilsvarer 1,5 til 4 ganger den estimerte humane eksponeringen (AUC_{0-24}) for den aktive metabolitten LP-778902 ved MRHD.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Laktose
Hydroksypropylcellulose
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Kolloidal vannfri silika

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E 1203)
Titandioksid (E 171)
Makrogol 3350 (E 1521)
Talkum (E 553b)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PCTFE/PVC/Aluminium-blisterpakning
Blisterpakningene er pakket i en eske.

Pakningsstørrelser på 90 og 180 filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18 september 2017
Dato for siste fornyelse: 14 juni 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xermelo 250 mg filmdrasjerte tabletter
telotristatetyl

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder telotristatetiprat tilsvarende 250 mg telotristatetyl.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

filmdrasjert tablett

90 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Peroral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

xermelo

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xermelo 250 mg filmdrasjerte tabletter
telotristatetyl

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SERB SAS

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Xermelo 250 mg filmdrasjerte tabletter telotristatetyl

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xermelo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xermelo
3. Hvordan du bruker Xermelo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xermelo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xermelo er og hva det brukes mot

Hva Xermelo er

Dette legemidlet inneholder virkestoffet telotristatetyl.

Hva Xermelo brukes mot

Dette legemidlet brukes hos voksne med en tilstand kalt karsinoid syndrom. Dette forekommer når en svulst, kalt en nevroendokrin svulst, frigir et stoff kalt serotonin i blodomløpet ditt.

Legen din vil forskrive dette legemidlet dersom diaréen din ikke er tilstrekkelig behandlet med injeksjoner med andre legemidler kalt somatotatinanaloger (lanreotid eller oktreetid). Du bør fortsette injeksjonene med disse legemidlene mens du tar Xermelo.

Hvordan Xermelo virker

Når svulsten frigir for mye serotonin i blodomløpet ditt, kan du få diaré.

Dette legemidlet virker ved å redusere mengden serotonin som svulsten lager. Dette vil redusere diaréen din.

2. Hva du må vite før du bruker Xermelo

Bruk ikke Xermelo

- dersom du er allergisk overfor telotristat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Xermelo:

- dersom du har en leversykdom. Det er fordi dette legemidlet ikke anbefales til pasienter med alvorlig leversykdom. Dersom leversykdommen din anses som mild eller moderat, kan legen din velge å redusere din daglige dose med Xermelo. Legen din vil også følge med på leveren din.
- Snakk med legen din dersom du har terminal nyresvikt eller står på dialyse. Dette er fordi legemidlet ikke er undersøkt hos pasienter med terminal nyresvikt som krever dialyse.

Vær oppmerksom på bivirkninger

Informér legen din umiddelbart dersom du opplever noen av følgende tegn og symptomer som tyder på at leveren din ikke fungerer som den skal:

- føler deg eller er syk (uforklarlig kvalme eller oppkast), unormal mørk urin, gulfarging av hud eller øyne, smerter i øvre høyre del av magen.

Legen din vil ta blodprøver for å undersøke leveren din og vil bestemme om du skal fortsette å bruke dette legemidlet.

Snakk med lege eller apotek:

- dersom du føler deg nedfor, deprimert eller føler at du ikke har interesse eller glede av dine vanlige aktiviteter mens du bruker dette legemidlet, da depresjon, nedstemthet og nedsatt interesse har blitt rapportert hos pasienter behandlet med telotristat.
- dersom du har tegn på forstoppelse, da telotristat nedsetter antall avføringer.

Undersøkelser

- Legen din kan ta blodprøver før du starter behandlingen med dette legemidlet og mens du bruker det. Dette gjøres for å undersøke at leveren din fungerer normalt.

Barn og ungdom

Dette legemidlet anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år. Dette er fordi legemidlet ikke er undersøkt hos denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Xermelo

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Xermelo kan påvirke hvordan andre legemidler virker, og andre legemidler kan påvirke hvordan Xermelo virker. Dette kan føre til at legen din må endre dosen(e) du bruker. Informér legen din om alle legemidlene du bruker. Dette inkluderer:

- legemidler mot diaré. Xermelo og disse legemidlene nedsetter antall avføringer og kan forårsake alvorlig forstoppelse hvis de tas sammen. Det kan være nødvendig for legen din å endre dosen av legemidlene dine.
- legemidler til behandling av epilepsi, f.eks. valproinsyre.
- legemidler til behandling av nevroendokrine svulster, f.eks. sunitinib eller everolimus.
- legemidler mot depresjon, f.eks. bupropion eller sertralin.
- legemidler som brukes for å forhindre transplantatavstøtning, f.eks. ciklosporin.
- legemidler som senker kolesterolet, f.eks. simvastatin.
- prevensjonsmidler som tas via munnen, f.eks. etinyløstradiol.
- legemidler mot høyt blodtrykk, f.eks. amlodipin.
- legemidler til behandling av enkelte typer kreft, f.eks. irinotekan, kapecitabin og flutamid.
- legemidler som brukes for å redusere sjansen for at det dannes blodpropp, f.eks. prasugrel.
- oktreotid. Dersom du behøver behandling med subkutane injeksjoner av oktreotid, bør du ta injeksjonen minst 30 minutter etter at du har tatt Xermelo.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Bruk ikke dette legemidlet dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid. Det er ikke kjent hvordan telotristat påvirker barnet.

Kvinner bør bruke sikre prevensjonsmetoder mens de bruker dette legemidlet.

Du bør ikke amme dersom du bruker Xermelo, da dette legemidlet kan overføres til barnet og kan skade det.

Kjøring og bruk av maskiner

Xermelo kan ha en liten påvirkning på din evne til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner.

Dersom du føler deg trøtt, må du vente med å kjøre eller bruke verktøy eller maskiner til du føler deg bedre.

Xermelo inneholder laktose

Xermelo inneholder laktose (en type sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Xermelo inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Xermelo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte dosen er én tablett (250 mg) tre ganger daglig. Den maksimale dosen av Xermelo er 750 mg pr. 24 timer.

Legen din vil bestemme hvor lenge du skal bruke Xermelo.

Dersom du har en leversykdom, kan legen din velge å redusere din daglige dose med Xermelo.

Hvordan legemidlet tas

- Ta alltid dette legemidlet sammen med et måltid eller litt mat.
- Du bør fortsette å få injeksjoner med somatostatinanaloger (lanreotid eller oktreetid) mens du bruker Xermelo.

Dersom du tar for mye av Xermelo

Du kan føle deg syk eller være syk, ha diaré eller magesmerter. Snakk med lege. Ta med legemiddelpakningen.

Dersom du har glemt å ta Xermelo

Dersom du glemmer å ta en dose, kan du utelate den glemte dosen og ta neste dose til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med Xermelo

Ikke avbryt behandlingen med Xermelo uten å ha snakket med legen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér legen din umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene:

- kvalme eller oppkast, unormalt mørk urin, gulfarging av hud eller øyne, smerter i øvre høyre del av magen. Dette kan være tegn på at leveren din ikke fungerer som den skal. Dette kan også ses på endringer i blodprøveverdiene dine, slik som forhøyede leverenzymer: gamma-glutamyltransferase (svært vanlige, kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer), transaminaser og alkalisk fosfatase i blodet (vanlige, kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer).

Andre bivirkninger

Informér lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Magesmerter (abdominalsmerter)
- Føler deg trøtt eller svak (fatigue)

- Kvalme

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Luft i magen
- Feber
- Hodepine
- Forstoppelse
- Oppblåst mage
- Nedsatt matlyst
- Hevelse (opphopning av væske i kroppen)
- Depresjon. Du kan oppleve redusert selvtillit, mangel på motivasjon, tristhet eller lavt stemningsleie.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Svært hard avføring (blokkering i tarmen, fekalom). Du kan oppleve forstoppelse, vandig diaré, blek hud (anemi), kvalme, oppkast, vekttap, rygg smerter eller magesmerter, særlig etter måltid, eller redusert vannlating (urinering).
Kontakt lege umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:
- Pustevansker, rask hjerterytme, feber, inkontinens (ukontrollert urinering), forvirring, svimmelhet eller uro.

Informér lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever noen av bivirkningene nevnt ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xermelo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xermelo

- Virkestoff er telotristatetyl. Hver filmdrasjerte tablett inneholder telotristatetilprate tilsvarende 250 mg telotristatetyl.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne: laktose (se avsnitt 2 under «Xermelo inneholder laktose»), hydroksypropylcellulose, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat og kolloidal vannfri silika.
Filmdrasjering: polyvinylalkohol (E 1203), titandioksid (E 171), makrogol 3350 (E 1521) og talkum (E 553b).

Hvordan Xermelo ser ut og innholdet i pakningen

Tablettene er hvite til off-white, filmdrasjerte og ovalformede. Hver tablett er omtrent 17 mm lang og 7,5 mm bred, preget med «T-E» på den ene siden og «250» på den andre. Tablettene er pakket i en PVC/PCTFE/PVC/Aluminium-blisterpakning. Blisterpakningene er pakket i en eske.

Esker med 90 og 180 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Frankrike

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.