

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Xermelo 250 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 filmdragerad tablett innehåller telotristatetiprat motsvarande 250 mg telotristatetyl.

Hjälpämne med känd effekt

1 tablett innehåller 168 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Vit till blekvit filmdragerad oval tablett (cirka 17 mm lång och 7,5 mm bred) med "T-E" präglad på den ena sidan och "250" präglad på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xermelo, i kombination med somatostatinanaloger, är avsett för behandling av diarré vid karcinoidsyndrom hos vuxna där behandling med somatostatinanaloger gett otillräcklig kontroll.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är 250 mg tre gånger dagligen.

Tillgängliga data tyder på att kliniskt svar normalt uppnås inom 12 veckors behandling. Det rekommenderas att omvärdera nyttan av fortsatt behandling hos en patient som inte svarar inom denna tidsperiod.

Baserat på den höga interindividuella variabiliteten som observerats kan ackumulering i en undergrupp av patienter med karcinoidsyndrom inte exkluderas. Intag av högre doser rekommenderas därför inte (se avsnitt 5.2).

Glömda doser

I händelse av en glömd dos ska patienten ta sin efterföljande dos vid nästa planerade tidpunkt. Patienten ska inte ta dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Speciella patientgrupper

Äldre

Det finns inga särskilda dosrekommendationer för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosförändring krävs hos patienter med lätt, måttlig eller allvarligt nedsatt njurfunktion; som inte kräver dialys (se avsnitt 5.2). Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas att patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion monitoreras för tecken på minskad tolerans.

Användning av Xermelo rekommenderas inte hos patienter med njursjukdom i slutstadiet, som kräver dialys (eGFR < 15ml/min kräver dialys), eftersom effekten och säkerheten av Xermelo inte har fastställts hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh grad A) kan det vara nödvändigt att minska dosen till 250 mg två gånger dagligen i enlighet med tolerabilitet. Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh grad B) kan det vara nödvändigt att minska dosen till 250 mg en gång dagligen i enlighet med tolerabilitet. Användning av telotristat rekommenderas inte hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh grad C) (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av telotristat för en pediatrik population för indikationen karcinoidsyndrom.

Administreringsätt

Oral användning.

Xermelo ska tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.1 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Förhöjning av leverenzym

Förhöjning av leverenzym observerades i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Laborativ monitorering av leverenzym före och under behandling med telotristat rekommenderas så som är kliniskt motiverat. Hos patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas kontinuerlig övervakning för biverkningar och försämring av leverfunktion.

Patienter som utvecklar symptom som tyder på leverdysfunktion ska testas avseende leverenzym och telotristat ska sättas ut om leverskada misstänks. Behandling med telotristat ska inte återinsättas om leverskadan inte kan förklaras av en annan orsak.

Förstoppning

Telotristat minskar frekvensen av tarmtömning. Förstoppning rapporterades hos patienter som använde en högre dos (500 mg). Patienter ska övervakas för tecken och symptom på förstoppning. Om förstoppning utvecklas, ska användningen av telotristat och annan samtidig behandling som påverkar tarmmotiliteten omvärderas.

Depression

Depression, nedstämt humör och nedsatt intresse har rapporterats i kliniska studier och efter marknadsföring hos vissa patienter som behandlats med telotristat (se avsnitt 4.8). Patienterna bör rekommenderas att rapportera eventuella symptom på depression, nedstämt humör och nedsatt intresse till läkare.

Hjälpämnen

Laktos

Xermelo innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23mg) per tablett, d.v.s är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på Xermelo

Kortverkande oktreatid

Samtidig administrering av kortverkande oktreatid med Xermelo minskade den systemiska exponeringen av telotristatetyl och den aktiva metaboliten telotristat signifikant (se avsnitt 5.2). Kortverkande oktreatid ska administreras minst 30 minuter efter administrering av Xermelo om behandling med kortverkande oktreatid är nödvändigt i kombination med Xermelo.

Hämmare av karboxylesteras 2 (CES2)

Loperamid hämmade metabolismen av telotristatetyl via CES2 med ett IC₅₀-värde på 5.2 µM. (se avsnitt 5.2). I fas 3-studier kombinerades telotristat rutinmässigt med loperamid utan några tecken på säkerhetsproblem.

Effekt av Xermelo på andra läkemedel

CYP2B6-substrat

Telotristat inducerade CYP2B6 *in vitro* (se avsnitt 5.2). Samtidig användning av Xermelo kan minska effekten av läkemedel som är CYP2B6-substrat (t.ex. valproinsyra, bupropion, sertralin) genom att minska deras systemiska exponering. Monitorering för suboptimal effekt rekommenderas.

CYP3A4-substrat

Samtidig användning av Xermelo kan minska effekten av läkemedel som är CYP3A4-substrat (t.ex. midazolam, everolimus, sunitinib, simvastatin, etinylestradiol, amlodipin, ciklosporin...) genom att minska deras systemiska exponering (se avsnitt 5.2). Monitorering för suboptimal effekt rekommenderas.

Karboxylesteras 2 (CES2)-substrat

Samtidig användning av Xermelo kan förändra exponeringen för läkemedel som är CES2-substrat (t.ex. prasugrel, irinotecan, capecitabin och flutamid) (se avsnitt 5.2). Om samtidig administrering är oundviklig, monitorera för suboptimal effekt och biverkningar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska rådask att använda adekvat preventivmetod under behandling med telotristat.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av telotristatetyl i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Xermelo rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om telotristatetyl och dess metabolit utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Xermelo ska inte användas vid amning.

Fertilitet

Inga studier avseende effekten av telotristat på fertilitet hos människa har utförts. Telotristat hade ingen effekt på fertilitet i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Xermelo har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet kan inträffa efter administrering av telotristat och patienter med trötthet bör avrådas ifrån att köra bil eller använda maskiner till symtomen har avtagit (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna hos patienter behandlade med telotristat var buksmärta (26%), förhöjt gamma-glutamyltransferas (11%) och trötthet (10%). De var i allmänhet av mild till måttlig intensitet. Den mest förekommande rapporterade biverkningen som ledde till utsättning av telotristat var buksmärta hos 7,1% av patienterna (5/70).

Biverkningar i tabellform

Biverkningar rapporterade i en sammanslagen säkerhetsdata på 70 patienter med karcinoidsyndrom som fick telotristatetyl 250 mg tre gånger dagligen i kombination med behandling med somatostatinanaloger i placebokontrollerade kliniska studier visas i tabell 1. Biverkningarna anges efter MedDRAs organsystemklass och frekvensindelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade i avtagande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 – Biverkningar rapporterade hos patienter behandlade med Xermelo

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	
Psykiska störningar		Depression, nedstämt humör	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	
Magtarmkanalen	Buksmärta ^a , illamående	Utspänd buk, förstoppning, gasbildning	Fekalom ^c , tarmobstruktion
Lever och gallvägar	Förhöjt gamma-glutamyltransferas ^b	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT),	

		förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), förhöjda alkaliska fosfataser (ALP) i blodet	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	Perifert ödem, feber	

^a Buksmärta (inklusive övre and nedre buksmärta)

^b Förhöjt gamma-glutamyltransferas (inklusive föredragna termer av förhöjt gamma-glutamyltransferas, gamma-glutamyltransferas, och onormal leverfunktionstest/förhöjningar av leverenzymerna för vilken gamma-glutamyltransferas var förhöjt).

^c Fekalom har enbart observerats i en klinisk studie vid en dos på 500 mg, tre gånger om dagen (två gånger så mycket som rekommenderad dos).

Beskrivning av valda biverkningar

Förhöjning av leverenzymerna

Förhöjda ALAT-värden på $> 3 \times$ det övre normalvärdet (ULN) eller ALP > 2 ULN har rapporterats hos patienter som behandlas med telotristat, de flesta fall rapporterades vid en högre dos (500 mg). Dessa har inte förknippats med samtidiga förhöjningar av totalt serumbilirubin. Förhöjningarna var i stor utsträckning reversibla vid avbrott eller minskning av dos, eller återgick till det normala när behandlingen upprätthölls vid samma dos. För klinisk hantering av förhöjda leverenzymerna, se avsnitt 4.4.

Mag-tarmkanalen

Den mest förekommande rapporterade biverkningen hos patienter som behandlats med 250 mg telotristatetyl tre gånger dagligen var buksmärta (25,7%; 18/70) jämfört med placebo (19,7%; 14/71). Utspänd buk rapporterades hos 7,1% av patienterna (5/70) som behandlats med 250 mg telotristatetyl tre gånger dagligen jämfört med 4,2% i placebogruppern (3/71). Gasbildning sågs hos 5,7% av patienterna (4/70) i gruppen med 250 mg telotristatetyl jämfört med 1,4% (1/71) i placebogruppern. De flesta fall var milda eller måttliga och begränsade inte behandlingen under studien. Förstoppning rapporterades hos 5,7% av patienterna (4/70) i gruppen med 250 mg telotristatetyl och hos 4,2% av patienterna (3/71) i placebogruppern. Allvarlig förstoppning observerades hos 3 patienter behandlade med en högre dos (500 mg) i den totala säkerhetspopulationen (239 patienter).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Det finns begränsad klinisk erfarenhet av överdos med telotristat hos människa. Gastrointestinala störningar inklusive illamående, diarré, buksmärta, förstoppning och kräkningar har rapporterats i friska försökspersoner som tagit en engångsdos på 1 500 mg i en fas-1-studie.

Hantering

Behandling av en överdos ska inkludera allmän symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, Övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, ATC-kod: A16AX15

Verkningsmekanism

Både prodrogen (telotristatetyl) och dess aktiva metabolit (telotristat) är hämmare av L-tryptofanhydroxylaser (TPH1 och TPH2, de hastighetsbestämmande stegen i biosyntesen av serotonin). Serotonin har en avgörande roll i regleringen av flera stora fysiologiska processer i mag-tarmkanalen, inklusive sekretion, motilitet, inflammation och känsel, och utsöndras i för hög grad hos patienter med karcinoidsyndrom. Genom inhibering av perifert TPH1 minskar telotristat produktionen av serotonin, och lindrar på så sätt symtomen som är förknippade med karcinoidsyndrom.

Farmakodynamisk effekt

I fas-1-studier har dosering med telotristatetyl i friska försökspersoner (dosintervall: 100 mg en gång dagligen till 500 mg tre gånger dagligen) visat statistisk signifikanta minskningar från baslinjen i totalt serotonin i blod och 24-timmars 5-hydroxiindolättiksyra i urin (u5-HIAA) jämfört med placebo. Hos patienter med karcinoidsyndrom resulterade telotristat minskningar i u5-HIAA (se tabell 3 för TELESTAR och information som tillhandahålls för TELECAST). Statistiskt signifikanta minskningar i u5-HIAA sågs för telotristatetyl 250 mg tre gånger dagligen jämfört med placebo i båda fas-3-studierna.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för telotristat för behandling av karcinoidsyndrom hos patienter med metastatiska neuroendokrina tumörer där patienterna fick behandling med somatostatinanaloger fastställdes i en 12-veckor lång dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad, multicenter fas 3-studie hos vuxna patienter. Studien inkluderade en öppen förlängningsfas på 36-veckor under vilken alla patienter behandlades med telotristat (TELESTAR study).

Totalt 135 patienter utvärderades för effekt. Medelåldern var 64 år (intervall 37 till 88 år), 52% var män och 90% var vita. Alla patienter hade väl differentierade metastatiska neuroendokrina tumörer och karcinoidsyndrom. De stod på behandling med somatostatinanaloger och hade ≥ 4 tarmtömningar per dag.

Studien omfattade en dubbelblindad behandlingsperiod på 12 veckor, där patienterna initialt fick placebo (n = 45), 250 mg telotristatetyl (n = 45) eller en högre dos (500 mg telotristatetyl, n = 45) tre gånger dagligen. Under studien fick patienterna tillåtelse att använda undsättningsläkemedel (behandling med kortverkande somatostatinanaloger) och antidiarroika för symptomatisk lättnad, men det krävdes att de stod på stabil dos av långverkande somatostatinanalogbehandling under den dubbelblindade behandlingsperioden. Xermelo intogs inom 15 minuter före, eller inom 1 timme efter mat.

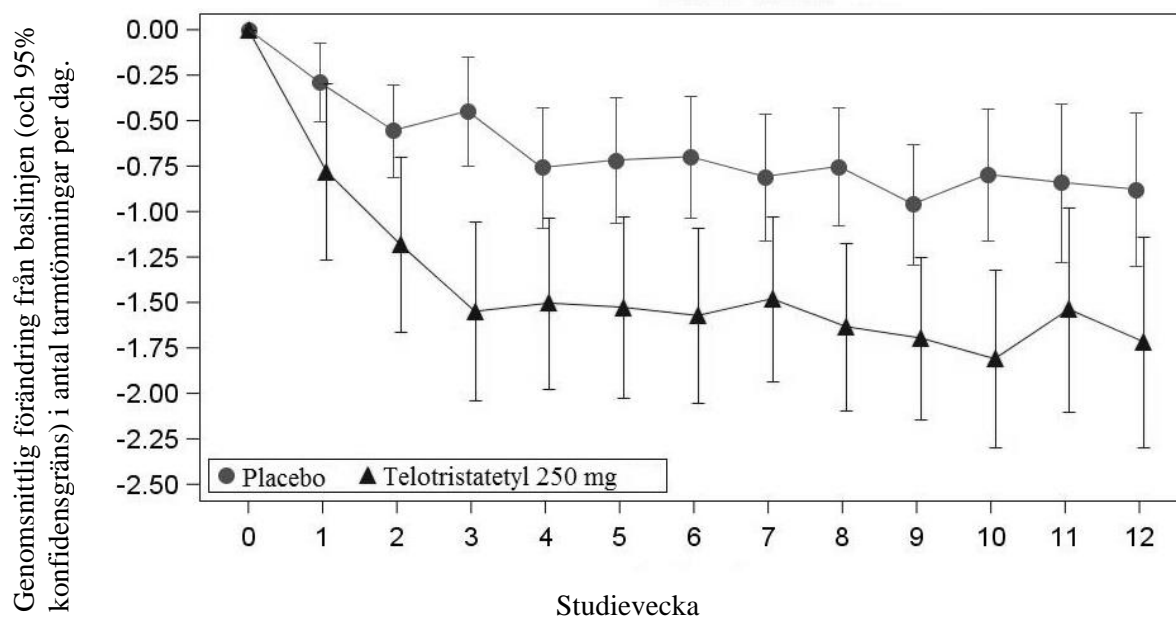
Tabell 2: Svar tarmtömning (TELESTAR study)

	Parameter	Placebo	250 mg telotristatetyl tre gånger dagligen
Tarmtömningar/dag vid baslinjen	Antal patienter	45	45
	Baslinje medelvärde (SD)	5,2 (1,35)	6,1 (2,07)
Primär endpoint: förändring från baslinjen i tarmtömningar/dag i genomsnitt över 12 veckor	Antal patienter	45	45
	Genomsnittlig ändring över 12 veckor: medelvärde (SD)	-0,6 (0,83)	-1,4 (1,37)
ANCOVA^a	Least square mean difference (skillnad i minsta kvadratmedelvärde)	---	-0,6
	97,5% konfidensgräns för skillnad	---	-1,16, -0,06
	p-värde	---	0,01
Procentandel av patienter med varaktigt svar^b	Antal patienter	45	45
	Patienter med varaktigt svar, n (%)	9 (20,0)	20 (44,4) ^c
SD = standardavvikelse			
a. Analys av kovarians inklusive behandlingsgrupp och stratifiering av 5-HIAA i urin vid randomisering som bestämda effekter, och antalet tarmtömningar vid baslinjen som en bestämd kovariat.			
b. Definieras som andelen av patienter som svarar med en minskning av antalet tarmtömningar per dag på $\geq 30\%$ under $\geq 50\%$ av den dubbelblindade behandlingsperioden.			
c. $p = 0.01$			

När full effekt av telotristat observerades (under de sista 6 veckorna av den dubbelblindade behandlingsperioden) var andelen som svarade på behandling med en tarmtömningsminskning på minst 30%, 51% (23/45) i 250 mg-gruppen jämfört med 22% (10/45) i placebogruppen (*post-hoc*-analys).

Genomsnittliga veckovisa minskningar av tarmtömningsfrekvensen observerades för telotristat så tidigt som vid 3 veckor i den 12 veckor långa dubbelblinda behandlingsperioden av studien, där de kraftigaste minskningarna inträffade under de sista 6 veckorna i den dubbelblindade behandlingsperioden jämfört med placebo (se Figur 1).

Figur 1 – Genomsnittlig förändring från baslinjen i tarmtömningar efter studieveckor under den dubbelblindade behandlingsperioden, intent-to-treat population



Observera: Den här figuren plottar det aritmetiska medelvärdet och 95% konfidensgränser (baserat på normal approximation) av förändringen från baslinjen i antalet dagliga tarmtömningar (antal/dag) i genomsnitt per vecka.

Andelen av patienter som rapporterade en minskning från baslinjen i daglig tarmtömningsfrekvens (i genomsnitt över 12 veckor) var:

- Patienter med en medelminskning på minst 1 tarmtömning per dag: 66,7% (250 mg telotristatetyl) och 31,1% (placebo);
- Patienter med en medelminskning på minst 1,5 tarmtömningar per dag: 46,7% (250 mg telotristatetyl) och 20,0% (placebo);
- Patienter med en medelminskning på minst 2 tarmtömningar per dag: 33,3% (250 telotristatetyl) och 4,4% (placebo).

Tabell 3: u5-HIAA-utsöndring vid baslinjen och vecka 12 (TELESTAR study)

	Parameter	Placebo	250 mg telotristatetyl tre gånger dagligen
u5-HIAA-utsöndring (mg/24 timmar) vid baslinjen	Antal patienter	44	42
	Baslinje medelvärde (SD)	81,0 (161,01)	92,6 (114,90)
Procentuell förändring från baslinjen i u5-HIAA-utsöndring (mg/24 timmar) vid vecka 12	Antal patienter	28	32
	Procentuell förändring vid vecka 12: medelvärde (SD)	14,4 (57,80)	-42,3 (41,96)
	Uppskattad behandlingsskillnad (95% CL) ^b	---	-53,4 ^c (-69,32, -38,79)

CL=konfidensgräns; SD=standardavvikelse; u5-HIAA = 5-hydroxiindolättiksyra i urin.

- a. Värdet vid baslinjen inkluderar alla patienter med data vid baslinjen.
- b. Statistiska tester använde ett van Elteren test (blocked 2-sample Wilcoxon Rank Sum statistic) som stratifierades av u5-HIAA stratifieringen vid randomisering. Konfidensgränserna baserades på Hodges-Lehmann skattningen av skillnaden på de parvisa medianerna.
- c. $p < 0,001$

Det fanns ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupper för endpoint för flush och buksmärta.

En *post-hoc*-analys visade att det genomsnittliga antalet av dagliga injektioner med kortverkande somatostatinanaloger som användes för undsättningsbehandling under den 12 veckors långa dubbelblindade behandlingsperioden var 0,3 respektive 0,7 i telotristatetyl-gruppen 250 mg respektive placebogruppen.

En förspecificerad intervjustudie vid behandlingsslut utfördes på 35 patienter för att bedöma relevans och klinisk meningsfullhet av symtomförbättringar. Frågor ställdes till blindade deltagare för att ytterligare karakterisera graden av förändring som upplevdes under den kliniska prövningen. Det var 12 patienter som var "mycket nöjda", och samtliga av dem behandlades med telotristat. Andelen av patienterna som var "mycket nöjda" behandlades 0/9 (0%) med placebo, 5/9 (56%) med 250 mg telotristatetyl tre gånger dagligen och 7/15 (47%) med en högre dos telotristatetyl.

Totalt avbröt 18 patienter (13,2%) studien i förtid under den dubbelblindade behandlingsperioden, 7 patienter i placebogruppen, 3 i gruppen med 250 mg telotristatetyl och 8 i den högre dosgruppen. Vid slutet av den 12-veckors långa dubbelblindade behandlingsperioden fortsatte 115 patienter (85,2%) i den 36-veckors långa öppna förlängningsperioden, där alla patienter titrerades för att få en högre dos telotristatetyl (500 mg) tre gånger dagligen.

I en fas 3 studie av liknande design (TELECAST) utvärderades totalt 76 patienter för effekt.

Medelåldern var 63 år (intervallet 35 till 84 år), 55% var män och 97% var vita.

Alla patienter hade väl differentierad metastatisk neuroendokrin tumör med karcinoidsyndrom. De flesta av patienterna (92,1%) hade färre än 4 tarmtömningar per dag och alla utom 9 behandlades med somatostatinanaloger.

Primär endpoint var den procentuella förändringen från baslinjen av u5-HIAA vid vecka 12. Den genomsnittliga utsöndringen av u5-HIAA vid baslinjen var 69,1 mg/24 timmar i 250 mg-gruppen ($n = 17$) och 84,8 mg/24 timmar i placebogruppen ($n = 22$). Den procentuella förändringen från baslinjen av U5-HIAA-utsöndring vid vecka 12 var + 97,7% i placebogruppen jämfört med -33,2% i 250 mg-gruppen.

Medelvärdet av antalet dagliga tarmtömningar vid baslinjen var 2,2 respektive 2,5 i placebo-gruppen ($n = 25$) respektive 250 mg-gruppen ($n = 25$). Förändringen från baslinjen i daglig tarmtömning i genomsnitt över 12 veckor var +0,1 respektive -0,5 i placebo-gruppen respektive 250 mg-gruppen. 250 mg telotristatetyl visade att avföringskonsistens, mätt enligt Bristol Stool Form Scale, förbättrades jämfört med placebo. Det var 40% patienter (10/25) med varaktigt svar (enligt definition i Tabell 2) i 250 mg telotristatetyl-gruppen, jämfört med 0% i placebogruppen (0/26) ($p = 0,001$).

Den långsiktiga säkerheten och toleransen för telotristatetyl utvärderades i en öppen långsiktig icke-pivotal (icke-randomiserad), fas 3-, multicenter-, förlängningsstudie. Patienter som deltagit i någon Xermelo fas 2- eller fas 3-karcinoidsyndromstudie, var berättigade att delta i studien vid samma dosnivå och regim som identifierats i deras ursprungliga studie, under minst 84 veckors behandling. Inga nya signifikanta säkerhetssignaler identifierades.

Det sekundära målet med denna studie var att utvärdera förändringar av patienternas livskvalitet (QOL) fram till vecka 84. QOL var generellt stabilt under studiens gång.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Xermelo för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av karcinoidsyndrom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för telotristatetyl och dess aktiva metabolit har karakteriserats i friska frivilliga och patienter med karcinoidsyndrom.

Absorption

Efter oral administrering till friska frivilliga absorberades telotristatetyl snabbt och omvandlades nästan fullständigt till dess aktiva metabolit. Högsta plasmakoncentrationen av telotristatetyl respektive den aktiva metaboliten uppnåddes inom 0,53 till 2,00 timmar respektive inom 1,50 till 3,00 timmar efter oral administrering. Efter administrering av en engångsdos på 500 mg telotristatetyl (två gånger den rekommenderade dosen) hos friska försökspersoner i fastande tillstånd, var medelvärdet av C_{max} respektive AUC_{0-inf} 4,4 ng/ml respektive 6,23 ng•tim/ml för telotristatetyl. Medelvärdet av C_{max} och AUC_{0-inf} var 610 ng/ml respektive 2320 ng•tim/ml för telotristat.

Hos patienter med karcinoidsyndrom som stod på långverkande somatostatinanalogbehandling, var det också en snabb omvandling från telotristatetyl till dess aktiva metabolit. En hög variabilitet (% CV-intervall på 18% till 99%) i parametrarna för telotristatetyl och dess aktiva metabolit observerades inom den totala farmakokinetiken (PK). De genomsnittliga PK-parametrarna för telotristatetyl och den aktiva metaboliten var oförändrade mellan vecka 24 och vecka 48, vilket tyder på att tillstånd med steady-state uppnås vid eller före vecka 24.

Effekt av föda

I en studie som studerade effekten av föda resulterade en administrering av 500 mg telotristatetyl tillsammans med en fettrik måltid i en högre exponering för modersubstansen (C_{max} , $AUC_{0-tlast}$, respektive $AUC_{0-∞}$ var 112%, 272%, respektive 264% högre jämfört med det fastande tillståndet) och dess aktiva metabolit (C_{max} , $AUC_{0-tlast}$, respektive $AUC_{0-∞}$, 47%, 32%, respektive 33% högre, jämfört med det fastande tillståndet).

Distribution

Både telotristatetyl och dess aktiva metabolit är till > 99% bundna till plasmaproteiner i människa.

Metabolism

Efter oral administrering genomgår telotristatetyl hydrolys via karboxylesteraser till dess aktiva och huvudsakliga metabolit. Den enda metaboliten av telotristat (aktiv metabolit) som konsekvent representerade > 10% av totalt läkemedelsrelaterat material i plasma var dess oxidativa dekarboxylerade deaminerade metabolit LP-951757. Systemisk exponering för LP-951757 var cirka 35% av den systemiska exponeringen för telotristat (aktiv metabolit) i massbalansstudien. LP951757 var farmakologiskt inaktiv vid TPH1 *in vitro*.

Interaktioner

Cytokrom CYP2B6

In vitro-telotristatyl (aktiv metabolit) orsakade en koncentrationsberoende ökning av CYP2B6 mRNA-nivåer (> 2-faldig ökning och >20% av den positiva kontrollen, med en maximal observerad effekt som liknar den positiva kontrollen) vilket tyder på en möjlig CYP2B6-induktion (se avsnitt 4.5).

CYP3A4

Telotristatetyl och dess aktiva metabolit visade sig inte vara inducerare av CYP3A4 vid systematiskt relevanta koncentrationer baserat på *in vitro*-resultat. Potentialen för telotristatetyl som inducerare av CYP3A4 utvärderades inte vid de koncentrationer som förväntas i tarmen, på grund av dess låga löslighet *in vitro*.

Telotristatetyl är involverat i en allosterisk interaktion med CYP3A4 *in vitro*, vilket samtidigt resulterar i en reducerad konvertering av midazolam till 1'-OH-MDZ och en ökad konvertering till 4-OH-MDZ.

I en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie *in vivo* (DDI- drug-drug interaction-study) med midazolam (ett känsligt CYP3A4-substrat), minskade den systemiska exponeringen för samtidigt administrerat midazolam signifikant efter administrering av flera doser telotristatetyl (se avsnitt 4.5). När 3 mg midazolam samadministrerades oralt efter 5 dagars behandling med 500 mg telotristatetyl tre gånger dagligen (två gånger rekommenderad dos) minskade medelvärdet av C_{max} respektive AUC_{0-inf} för midazolam med 25% respektive 48%, jämfört med administrering av enbart midazolam. Medelvärdet av C_{max} respektive AUC_{0-inf} för den aktiva metaboliten 1'-hydroximidazolam minskade också med 34% respektive 48%.

Andra cytokrom

Baserat på *in vitro*-resultat, förväntas ingen klinisk relevant interaktion med andra cytokrom P450.

Karboxylesteraser

Loperamid hämmade metabolismen av telotristatetyl via CES2 med ett IC_{50} -värde på 5.2 μM (se avsnitt 4.5).

Telotristatetyl hämmade CES2 *in vitro* med en IC_{50} på cirka 0,56 μM .

Transportörer

P-glykoprotein (*P*-gp) och "multi-drug resistance associated protein 2" (MRP-2)

In vitro-telotristatetyl hämmade P-gp, men dess aktiva metabolit gjorde inte det vid de kliniskt relevanta koncentrationerna.

Telotristatetyl hämmade MRP-2-medierad transport (98% hämning).

I en specifik läkemedelsinteraktionsstudie (DDI) ökade C_{max} och AUC för fexofenadin (ett P-gp- och MRP-2-substrat) med 16% när en engångsdos på 180 mg fexofenadin samadministrerades oralt med en dos på 500 mg telotristatetyl 3 gånger dagligen (två gånger den rekommenderade dosen) under 5 dagar. Baserat på den lilla ökningen som observerades är kliniskt relevanta interaktioner med P-gp och MRP-2-substrat osannolikt.

Bröstcancerresistensprotein (BCRP- breast cancer resistance rrotein)

In vitro-telotristatetyl hämmade BCRP ($IC_{50} = 20 \mu M$), men dess aktiva metabolit telotristatyl visade ingen signifikant hämning av BCRP-aktivitet ($IC_{50} > 30 \mu M$). Potentialen för läkemedelsinteraktion *in vivo* via hämning av BCRP anses vara låg.

Andra transportörer

Baserat på *in vitro*-resultat, förväntas ingen kliniskt relevant interaktion med andra transportörer.

Kortverkande oktreotid

En studie som undersökte effekten av kortverkande oktreotid (3 doser på 200 mikrogram injicerat subkutant med 8 timmars mellanrum) på farmakokinetiken av en engångsdos av telotristatetyl 500 mg hos friska försökspersoner, visade en minskning av geometriskt medelvärde C_{max} och $AUC_{0-tlast}$ på 86% respektive 81%, för telotristatetyl (se avsnitt 4.5). Minskad exponering observerades inte i en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad multicenterstudie på 12 veckor hos vuxna patienter med karcinoidsyndrom på långverkande somatostatinanalogbehandling.

Farmakokinetiska/Farmakodynamiska förhållanden

Syrahämmare

Samtidig användning av telotristatetyl (Xermelo, hippuratsaltet av telotristatetyl) med syrahämmare (omeprazol och famotidin) visade att AUC av telotristatetyl ökade 2-3 gånger, medan AUC för den aktiva metaboliten (telotristat) var oförändrad. Eftersom telotristatetyl snabbt omvandlas till sin aktiva metabolit, som är > 25 gånger mer aktiv än telotristatetyl, krävs ingen dosjustering vid användning av Xermelo med syrahämmare.

Eliminering

Efter en oral engångsdos på 500 mg av ^{14}C -telotristatetyl, återfanns cirka 93% av dosen. Majoriteten eliminerades i feces.

Telotristatetyl och telotristat har en låg renal eliminering efter oral administrering (mindre än 1% av den återfunna dosen är från urinen).

Efter en oral dos på 250 mg telotristatetyl till friska frivilliga personer, var urinkoncentrationen av telotristatetyl nära eller under kvantifieringsgränsen (<0,1ng/ml). Renalt clearance av telotristatetyl var 0,126 L/h.

Den skenbara halveringstiden för telotristatetyl respektive den aktiva metaboliten hos friska frivilliga var efter en oral engångsdos på 500 mg ^{14}C -telotristatetyl cirka 0,6 timmar respektive 5 timmar. Efter administrering av 500 mg tre gånger dagligen var den skenbara terminala halveringstiden cirka 11 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Hos patienter som behandlades med 250 mg tre gånger dagligen observerades en liten ackumulering av telotristatnivåer, med ett ackumuleringsförhållande (median) baserat på $AUC_{0-4 \text{ timmar}}$ på 1,55 [minimum 0,25, maximum; 5,00; n = 11; vecka 12] med en hög interindividuell variabilitet (%CV = 72%). Hos patienter som behandlades med 500 mg tre gånger dagligen (två gånger den rekommenderade dosen) observerades ett ackumuleringsförhållande (median) baserat på $AUC_{0-4 \text{ timmar}}$ på 1,095 [minimum 0,274, maximum; 11,46; n = 16; vecka 24] med en hög interindividuell variabilitet (%CV = 141,8%).

Baserat på den höga interindividuell variabiliteten som observerades, kan ackumulering i en undergrupp av patienter med karcinoidsyndrom inte exkluderas.

Speciella patientgrupper

Äldre

Påverkan av ålder på farmakokinetiken av telotristatetyl och dess aktiva metabolit har inte utvärderats fullständigt. Ingen specifik studie har utförts på den äldre populationen.

Nedsatt njurfunktion

En studie genomfördes för att undersöka hur nedsatt njurfunktion inverkar på farmakokinetiken för en enkeldos telotristatetyl 250 mg. I denna studie inkluderades åtta försökspersoner med allvarligt till måttligt nedsatt njurfunktion, som inte kräver dialys [$eGFR \leq 33$ ml/min vid screening och ≤ 40 ml/min dagen före dosering] och åtta försökspersoner som hade ingen till lätt nedsatt njurfunktion [$eGFR \geq 88$ ml/min vid screening och ≥ 83 ml/min dagen före dosering].

Hos försökspersonerna med allvarligt till måttligt nedsatt njurfunktion, observerades en ökning (1,3 gånger) vid högsta exponering (C_{max}) av telotristatetyl och en ökning ($< 1,52$ gånger) i plasmaexponering (AUC) och C_{max} , för sin aktiva metabolit telotristat, jämfört med försökspersonerna som hade ingen till lätt nedsatt njurfunktion.

Variabiliteten hos huvudplasma LP-778902, var PK-parametrarna högre hos försökspersonerna med allvarligt till måttligt nedsatt njurfunktion, med CV% från 53,3% för C_{max} till 77,3% för AUC, jämfört med 45,4% för C_{max} och 39,7% för AUC, hos försökspersonerna med ingen till lätt nedsatt njurfunktion.

Administrering av en enkeldos på 250 mg tolererades väl hos försökspersoner med allvarligt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Sammantaget resulterade inte allvarligt till måttligt nedsatt njurfunktion i en kliniskt meningsfull förändring av PK-profilen, eller av säkerheten för telotristatetyl och dess metabolit telotristat. Därför är dosjustering inte nödvändig hos patienter med lätt, måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion; som inte kräver dialys. Med tanke på den höga observerade variationen, rekommenderas det som en försiktighetsåtgärd, att patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion monitoreras för tecken på minskad tolerans.

Effekten och säkerheten hos patienter med njursjukdom i slutstadiet, och som kräver dialys ($eGFR < 15$ ml/min/1,73 m² kräver dialys), har inte fastställts.

Nedsatt leverfunktion

En studie som undersökte nedsatt leverfunktion genomfördes hos försökspersoner med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och hos friska försökspersoner. Vid en engångsdos på 500 mg var exponering för modersubstansen och dess aktiva metabolit (baserat på AUC_{0-last}), högre hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (2,3- respektive 2,4-faldig) och hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (3,2- respektive 3,5-faldig), jämfört med friska försökspersoner. Administrering av en engångsdos på 500 mg tolererades väl. En dosminskning kan vara nödvändig hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh score A respektive B) baserat på tolerans (se avsnitt 4.2).

En ytterligare studie som undersökte nedsatt leverfunktion, genomfördes hos försökspersoner med allvarligt nedsatt leverfunktion och hos friska försökspersoner. Vid en engångsdos på 250 mg ökade exponeringen av modersubstansen (AUC_t och C_{max}) med 317,0 % respektive 529,5% och för dess aktiva metabolit (AUC_t , AUC_{inf} och C_{max}) med 497%, 500% och 217% respektive, hos försökspersoner med allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion.

Dessutom ökade halveringstiden av den aktiva metaboliten, dvs den genomsnittliga halveringstiden var 16,0 timmar hos försökspersoner med allvarligt nedsatt leverfunktion, jämfört med 5,47 timmar hos friska försökspersoner. Baserat på dessa resultat rekommenderas inte användning av telotristatetyl till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh score C) (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogen potential, visade inte några särskilda risker för människa.

Hos råtta observerades en minskning av serotonin (5-HT) i hjärnan vid doser på ≥ 1000 mg/kg/dag av peroral telotristatetiprat. Nivåer av 5-HIAA i hjärnan var oförändrade vid alla doser av telotristat som undersöktes. Detta är cirka 14 gånger den humana exponeringen (total AUC) vid maximal rekommenderad human dos (MRHD) på 750 mg/dag för den aktiva metaboliten LP-778902.

I en 26 veckor lång toxicitetsstudie vid upprepad dosering på råtta bestämdes NOAEL (No-Observed Adverse Effect Level) till 50 mg/kg/dag. Detta är ungefär 0,4 gånger den humana exponeringen (totalt AUC) vid MRHD på 750 mg/dag för den aktiva metaboliten LP-778902. Vid doser av 200 och 500 mg/kg/dag observerades degenerering/nekros i de icke-glandulära och/eller glandulära delarna av magen och/eller ökade proteindroppar i glandulära delar. De mikroskopiska förändringarna i mag-tarmkanalen reverserades med en 4 veckors återhämtningsperiod. Relevansen för människa av dessa fynd i mag-tarmkanalen är okänd.

Hos hund observerades en minskning av 5-HT- respektive 5-HIAA-nivåerna i hjärnan vid doser på 200 mg/kg/dag respektive 30 mg/kg/dag av peroral telotristatetiprat. Detta är ungefär 21 gånger den humana exponeringen (totalt AUC) vid MRHD på 750 mg/dag för den aktiva metaboliten LP-778902. Ingen minskning av 5-HT- och 5-HIAA-nivåer i hjärnan observerades efter intravenös applicering av aktiv metabolit. Den kliniska signifikansen av minskningen av 5-HIAA i hjärnan med eller utan samtidig minskning av 5-HT i hjärnan är okänd.

I en 39 veckor lång toxicitetsstudie vid upprepad dosering på hund bestämdes NOAEL till 300 mg/kg/dag. Kliniska tecken var begränsade till ökad frekvens av flytande feces vid alla doser. Detta är ungefär 20 gånger den humana exponeringen (totalt AUC) vid MRHD på 750 mg/dag för den aktiva metaboliten LP-778902.

Den karcinogena potentialen av telotristat etiprat studerades hos transgena möss (26 veckor) och råttor (104 veckor). Dessa studier bekräftade att telotristat inte ökade incidensen av tumörer hos någon av arterna eller könen, vid doser motsvarande en exponering på ungefär 10-15 gånger och 2-4,5 gånger den mänskliga exponeringen, för den aktiva metaboliten vid MRHD hos möss respektive råttor.

Det observerades ingen negativ effekt på fertiliteten hos han- och honråttor. Prenatal utveckling hos råtta och kanin påverkades av ökad prenatal dödlighet (ökade tidiga och sena resorptioner) medan inga skadliga effekter noterades på postnatal utveckling hos råtta. NOAEL för paternell/maternell/prenatal och postnatal toxicitet är 500 mg/kg/dag hos råtta, vilket motsvarar 3-4 gånger den uppskattade humana exponeringen (AUC_{0-24}) av den aktiva metaboliten LP-778902 vid MRHD. Hos kanin är NOAEL för maternell och prenatal toxicitet 125 mg/kg/dag vilket motsvarar 1,5 till 4 gånger den uppskattade humana exponeringen (AUC_{0-24}) av den aktiva metaboliten LP-778902 vid MRHD.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktos
Hydroxipropylcellulosa
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Filmdragering

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)

Makrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PCTFE/PVC/Al-blistor
Tabletterna är förpackade i en kartong.

Förpackningsstorlekar på 90 och 180 filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 september 2017
Datum för den senaste förnyelsen: den 14 juni 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receiptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xermelo 250 mg filmdragerade tabletter
telotristatetyl

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 filmdragerad tablett innehåller telotristatetiprat motsvarande 250 mg telotristatetyl.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

filmdragerade tabletter

90 filmdragerade tabletter

180 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

xermelo

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xermelo 250 mg filmdragerade tabletter
telotristatetyl

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SERB SAS

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Xermelo 250 mg filmdragerade tabletter telotristatetyl

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Xermelo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xermelo
3. Hur du tar Xermelo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xermelo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xermelo är och vad det används för

Vad Xermelo är

Detta läkemedel innehåller den aktiva substansen telotristatetyl.

Vad Xermelo används för

Detta läkemedel används till vuxna med ett tillstånd som kallas karcinoidsyndrom. Detta uppstår när en tumör, som kallas neuroendokrin tumör, frisläpper substansen serotonin i blodet.

Läkaren kommer att förskriva detta läkemedel om din diarré inte är välkontrollerad med injektioner av andra läkemedel som kallas somatostatinanaloger (lanreotid eller oktreatid). Du ska fortsätta med injektioner av de andra läkemedlen när du tar Xermelo.

Hur Xermelo fungerar

När tumören frisläpper för mycket serotonin i blodet kan du få diarré.

Detta läkemedel fungerar genom att minska mängden serotonin som tumören producerar. Detta minskar din diarré.

2. Vad du behöver veta innan du tar Xermelo

Ta inte Xermelo

- om du är allergisk mot telotristat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Xermelo:

- om du har problem med levern. Detta på grund av att läkemedlet inte rekommenderas för användning hos patienter med allvarliga leverproblem. Läkaren kan besluta att minska din dagliga dos av Xermelo i de fall där dina leverproblem bedöms som lätta eller måttliga. Läkaren kommer också att kontrollera din lever.

- om du har en njursjukdom i slutstadiet eller har dialys, tala med din läkare. Detta är för att det här läkemedlet inte har testats på patienter med njursjukdom i slutstadiet som kräver dialys.

Var uppmärksam på biverkningar

Tala omedelbart om för din läkare om du upplever något av följande tecken eller symtom på att din lever kanske inte fungerar som den ska:

- illamående eller kräkningar (oförklarliga), onormalt mörk urin, gulaktig hud eller gula ögonvitor, smärta i övre högra delen av magen.

Läkaren kommer att ta blodprover för att kontrollera din leverfunktion och besluta om du ska fortsätta att ta detta läkemedel.

Tala med läkare eller apotekspersonal:

- om du känner dig nedstämd, deprimerad, eller om du känner att du inte är intresserad av eller inte känner någon glädje av att göra dina vanliga aktiviteter när du tar detta läkemedel eftersom depression, nedstämdhet och minskat intresse har rapporterats hos patienter som behandlats med telotristat.
- om du har tecken på förstoppning, eftersom telotristat minskar antalet tarmtömningar.

Tester

- Läkaren kan komma att ta blodprover innan du börjar ta detta läkemedel och medan du tar det. Detta är för att kontrollera att din lever fungerar normalt.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel rekommenderas inte till patienter under 18 år. Detta beror på att läkemedlet inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Xermelo

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta är för att Xermelo kan påverka sättet som andra läkemedel fungerar på, eller andra läkemedel kan påverka sättet som Xermelo fungerar på. Det kan innebära att läkaren behöver ändra dosen som du tar. Du ska berätta för din läkare om varje läkemedel. Det inkluderar:

- läkemedel mot diarré. Xermelo och dessa läkemedel minskar antalet tarmtömningar och om de tas samtidigt kan de orsaka svår förstoppning. Läkaren kan behöva ändra dosen av dina läkemedel.
- läkemedel som används för att behandla epilepsi, såsom valproinsyra.
- läkemedel som används för att behandla din neuroendokrina tumör, såsom sunitinib eller everolimus.
- läkemedel som används för att behandla depression, såsom bupropion eller sertralin.
- läkemedel som används för att undvika transplantationsavstötning, såsom ciklosporin.
- läkemedel som används för att minska kolesterolnivåer, såsom simvastatin.
- orala preventivmedel såsom etinylestradiol.
- läkemedel som används för att behandla högt blodtryck såsom amlodipin.
- läkemedel som används för att behandla vissa typer av cancer, såsom irinotecan, capecitabin och flutamid.
- läkemedel som används för att minska risken för att en blodpropp bildas, såsom prasugrel.
- oktreetid. Om du behöver behandling med oktreetid subkutan injektion (injicerad under huden), ska du ta injektionen minst 30 minuter efter att du tagit Xermelo.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Ta inte detta läkemedel om du är gravid eller planerar att bli gravid. Det är inte känt hur telotristat kan påverka barnet.

Kvinnor ska använda effektiva preventivmetoder när de tar detta läkemedel.

Amma inte om du tar Xermelo, eftersom detta läkemedel kan överföras till barnet och kan skada barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Xermelo kan ha en liten effekt på din förmåga att köra bil eller använda verktyg eller maskiner. Om du känner dig trött ska du vänta tills du mår bättre innan du kör bil eller använder verktyg eller maskiner.

Xermelo innehåller laktos

Xermelo innehåller laktos (en sorts socker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Xermelo innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Xermelo

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Rekommenderad dos är en tablett (250 mg) tre gånger dagligen. Den maximala dosen av Xermelo är 750 mg under 24 timmar.

Läkaren kommer att bestämma hur länge du ska ta Xermelo.

Om du har leverproblem kan läkaren besluta att minska din dagliga dos av Xermelo.

Att ta detta läkemedel

- Ta alltid detta läkemedel tillsammans med måltid eller med lite mat.
- Du ska fortsätta ta injektioner med somatostatinaloger (lanreotid eller oktreotid) när du tar Xermelo.

Om du har tagit för stor mängd av Xermelo

Du kan må illa eller kräkas, få diarré eller magsmärter. Tala med läkare. Ta med läkemedelsförpackningen.

Om du har glömt att ta Xermelo

Om du glömmet att ta en dos, ta nästa dos som planerat och hoppa över glömd dos.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Xermelo

Sluta inte att ta Xermelo utan att först tala med läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för din läkare om du upplever någon av följande biverkningar:

- illamående eller kräkningar, onormal mörk urin, gulaktig hud eller gula ögonvitor, smärta i övre högra delen av magen. Dessa kan vara tecken på att din lever inte fungerar som den ska. Detta kan också yttra sig genom förändringar i dina blodprover, såsom en ökning av leverenzymmer:

gamma-glutamyltransferas (mycket vanliga, kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare), transaminaser och alkaliska fosfataser i blodet (vanliga, kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).

Andra biverkningar

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Magsmärta
- Trötthets- eller svaghetskänsla
- Sjukdomskänsla (illamående)

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Gaser
- Feber
- Huvudvärk
- Förstoppning
- Svullen mage
- Minskad aptit
- Svullnad (ansamling av vätska i kroppen)
- Depression, du kan uppleva minskat självförtroende, avsaknad av motivation, sorg eller sänkt humör

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Påverkad avföring (tarmobstruktion, fekalom). Du kan uppleva förstoppning, vattnig diarré, blek hud (anemi), illamående, kräkningar, viktminskning, ryggsmärta eller magbesvär, särskilt efter att ha ätit, eller en minskning av urin (urinerings).

Tala omedelbart med din läkare om du upplever någon av följande biverkningar:

- Andningsbesvär, snabba hjärtslag, feber, inkontinens (okontrollerad urinerings), förvirring, yrsel eller rastlöshet.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av biverkningarna som beskrivs ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xermelo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Detta läkemedel kräver inga speciella förvaringsförhållanden.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är telotristatetyl. 1 filmdragerad tablett innehåller telotristatetiprat motsvarande 250 mg telotristatetyl.
- Övriga innehållsämnen är:
- Tablettkärna: laktos (se avsnitt 2 under ”Xermelo innehåller laktos”), hydroxipropylcellulosa, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat och kolloidal vattenfri kiseldioxid
- Filmdragering: poly(vinylalkohol) (E1203), titandioxid (E171), makrogol 3350 (E1521) och talk (E553b).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xermelo är vita till blekvita filmdragerade ovala tabletter. Varje tablett är ca. 17 mm lång och 7,5 mm bred med ”T-E” präglad på ena sidan och ”250” präglad på den andra. Tabletterna är förpackade i PVC/PCTFE/PVC/Al-blisters. Blistren är förpackade i en ytterkartong.

Förpackningar med 90 och 180 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

SERB SAS
40 Avenue George V
75008 Paris
Frankrike

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.