SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lanreotid SUN 60 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Lanreotid SUN 90 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Lanreotid SUN 120 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje presýtený roztok lanreotid-acetátu, čo zodpovedá 0,246 mg bázy lanreotidu na mg roztoku, ktorý zaisťuje podanie dávky 60 mg, 90 mg a 120 mg lanreotidu.
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.
Biely až bledožltý polotuhý roztok s pH 5,5 – 6,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Lanreotid SUN je indikovaný:
- na dlhodobú liečbu pacientov s akromegáliou, keď cirkulujúce hladiny GH (growth hormone, rastového hormónu) a/alebo IGF- I (Insulin-like Growth Factor-I, rastový faktor–I podobný inzulínu) zostávajú abnormálne po chirurgickej liečbe a/alebo rádioterapii alebo u pacientov, u ktorých chirurgická liečba a/alebo rádioterapia nie sú možné. Cieľom liečby akromegálie je znížiť hladiny GH a IGF-1 a ak je to možné, tieto hodnoty normalizovať.
- na zmiernenie príznakov spojených s akromegáliou.
- na liečbu gastroenteropankreatických neuroendokrinných tumorov v strednom čreve (midgut) (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours, GEP-NET) stupňa 1 a podskupiny stupňa 2 (index proliferácie Ki67 do 10%), pankreatických tumorov alebo tumorov neznámeho pôvodu, kde bol pôvod v zadnom čreve (hindgut) vylúčený, u dospelých pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým ochorením (pozri časť 5.1).
- na liečbu symptómov spojených s neuroendokrinnými (karcinoidnými) tumormi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Akromegália
Odporúčaná počiatočná dávka je 60 až 120 mg podávaných každých 28 dní.

Potom má byť dávka individualizovaná na základe odpovede pacienta (hodnotené ako zníženie symptómov a/alebo zníženie hodnôt GH a/alebo IGF-I).

Ak nie je dosiahnutá požadovaná odpoveď, dávka sa môže zvýšiť.
Dávka sa môže zvýšiť ak je hodnota GH vyššia ako 2,5 ng/ml.
Pre hladiny GH medzi 2,5 ng/ml a 1 ng/ml možno dávku zachovať, ak je hladina IGF-1 upravená podľa veku normálna.

Ak je dosiahnutá kompletná kontrola ochorenia (hodnota GH pod 1 ng/ml, normalizácia IGF-I a/alebo vymiznutie príznakov), môže byť dávka znížená.
Pacienti dobre stabilizovaní s analógom somatostatínu môžu byť liečení Lanreotidom SUN 120 mg každých 42 alebo 56 dní. Napríklad pacienti, ktorí sú dobre kontrolovaní Lanreotidom SUN 60 mg podávaným injekčne každých 28 dní, môžu byť liečení Lanreotidom SUN 120 mg každých 56 dní a pacienti, ktorí sú dobre kontrolovaní Lanreotidom SUN 90 mg podávaným injekčne každých 28 dní, môžu byť liečení s Lanreotidom SUN 120 mg každých 42 dní.

Dlhodobé monitorovanie príznakov, hladiny GH a IGF-1 sa má vykonávať podľa klinických indikácií.

Liečba symptómov spojených s neuroendokrinnými nádormi
Odporúčaná počiatočná dávka je 60 až 120 mg podávaná každých 28 dní.
Potom sa má dávka individualizovať podľa dosiahnutého stupňa úľavy od príznakov. Maximálna odporúčaná dávka je 120 mg Lanreotidu SUN každých 28 dní.

Pacienti dobre stabilizovaní na analógu somatostatínu môžu byť liečení dávkou Lanreotid SUN 120 mg každých 42 alebo 56 dní. Napríklad pacienti, ktorí sú dobre kontrolovaní Lanreotidom SUN 60 mg podávaným injekčne každých 28 dní, môžu byť liečení Lanreotidom SUN 120 mg každých 56 dní a pacienti, ktorí sú dobre kontrolovaní Lanreotidom SUN 90 mg podávaným injekčne každých 28 dní, môžu byť liečení s Lanreotid SUN 120 mg každých 42 dní.
Pri prechode liečby na predĺžený dávkovací interval je potrebné pozorne sledovať symptómy.

Liečba gastroenteropankreatických neuroendokrinných tumorov v strednom čreve (midgut) (GEP-NET) stupňa 1 a podskupiny stupňa 2 (index proliferácie Ki67 do 10%), pankreatických tumorov alebo tumorov neznámeho pôvodu, kde bol pôvod v zadnom čreve (hindgut) vylúčený, u dospelých pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým ochorením:

Odporúčaná dávka je 1 injekcia lieku Lanreotid SUN 120 mg podávaná každých 28 dní. Liečba s liekom Lanreotid SUN má pokračovať tak dlho, ako je to potrebné pre kontrolu nádoru.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene:
U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania z dôvodu širokého terapeutického rozsahu lanreotidu (pozri časť 5.2).

Starší pacienti:
U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania z dôvodu širokého terapeutického rozsahu lanreotidu (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia:
U detí a dospievajúcich nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť lieku Lanreotid SUN.

Spôsob podávania
Lanreotid SUN sa má podať hlbokou subkutánnou injekciou do horného vonkajšieho kvadrantu sedacieho svalu alebo do vrchnej vonkajšej časti stehna.

Pre pacientov , ktorí dostávajú stabilnú dávku lieku Lanreotid SUN a absolvovali primerané školenie, môže byť liek aplikovaný buď samotným pacientom alebo vyškolenou osobou. V prípade ak si pacient podáva injekciu sám, injekcia má byť aplikovaná do vrchnej vonkajšej časti stehna.

Rozhodnutie o aplikácii samotným pacientom alebo vyškolenou osobou má byť uskutočnené zdravotníckym pracovníkom.

Bez ohľadu na miesto vpichu injekcie, má byť koža napnutá a ihla má byť vpichnutá rýchlo celou svojou dĺžkou, kolmo do kože.
Miesto vpichu sa má striedať medzi pravou a ľavou stranou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, somatostatín alebo príbuzné peptidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Cholelitiáza a komplikácie cholelitiázy
Lanreotid môže znížiť motilitu žlčníka a viesť k tvorbe žlčových kameňov. Preto je potrebné pacientov pravidelne sledovať. Počas dlhodobej liečby sa odporúča vykonať pred liečbou a každých 6 mesiacov echografiu žlčníka (pozri časť 4.8).
U pacientov užívajúcich lanreotid sa po uvedení na trh vyskytli hlásenia o žlčových kameňoch, ktoré viedli ku komplikáciám vrátane cholecystitídy, cholangitídy a pankreatitídy, vyžadujúce cholecystektómiu. Ak máte podozrenie na komplikácie cholelitiázy, ukončite liečbu lanreotidom a náležite ju liečte.

Hyperglykémia a hypoglykémia
Farmakologické štúdie u zvierat a u ľudí dokazujú, že lanreotid, rovnako ako somatostatín a jeho analógy, inhibuje sekréciu inzulínu a glukagónu. Z tohto dôvodu sa môže u pacientov liečených lanreotidom objaviť hypoglykémia alebo hyperglykémia. Na začiatku liečby lanreotidom alebo pri úprave dávky je potrebné kontrolovať hladiny glukózy v krvi a podľa toho upraviť antidiabetickú liečbu.

Hypotyreóza
U pacientov s akromegáliou bolo počas liečby lanreotidom pozorované mierne zníženie funkcie štítnej žľazy, klinická hypotyreóza však zostáva zriedkavá (<1%). Ak je to klinicky indikované, sa má vykonať vyšetrenie funkcie štítnej žľazy.

Bradykardia
U pacientov bez prítomných srdcových problémov môže lanreotid viesť k zníženiu srdcového rytmu, pričom nemusí dosiahnuť hranicu bradykardie. U pacientov, ktorí pred liečbou lanreotidom trpeli srdcovými poruchami, sa môže objaviť sínusová bradykardia. U pacientov s bradykardiou je potrebná opatrnosť na začiatku liečby lanreotidom (pozri časť 4.5).

Funkcia pankreasu
Pankreatická exokrinná insuficiencia (PEI) bola pozorovaná u niektorých pacientov liečených lanreotidom na gastroenteropankreatické neuroendokrinné nádory. Príznaky PEI môžu zahŕňať steatoreu, riedku stolicu, nadúvanie a úbytok hmotnosti. U symptomatických pacientov sa má zvážiť skríning a vhodná liečba PEI podľa klinických usmernení.

Monitorovanie nádoru hypofýzy
U pacientov s akromegáliou nepredstavuje používanie lanreotidu výnimku v monitorovaní veľkosti nádoru hypofýzy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakologické gastrointestinálne účinky lanreotidu môžu spôsobiť zníženie intestinálnej absorpcie súbežne podávaných liečiv vrátane cyklosporínu.
Súčasné podanie cyklosporínu s lanreotidom môže znížiť relatívnu biologickú dostupnosť cyklosporínu, preto môže byť nevyhnutné upraviť dávku cyklosporínu a udržovať jeho terapeutické hladiny.

Interakcie s liekmi s vysokou väzbou na plazmu sú nepravdepodobné vzhľadom k miernej väzbe lanreotidu na sérové proteíny.

Obmedzené publikované údaje naznačujú, že súbežné podávanie analógov somatostatínu a bromokryptínu môže zvyšovať dostupnosť bromokryptínu.

Ak sa Lanreotid SUN podáva súčasne, môže byť potrebná úprava dávky inzulínu a antidiabetík:
Riziko hypoglykémie alebo hyperglykémie: zníženie potreby antidiabetickej liečby po znížení alebo zvýšení sekrécie endogénneho glukagónu.
Musí sa posilniť monitorovanie glykémie samotným pacientom a podľa potreby sa má upraviť dávkovanie antidiabetickej liečby počas liečby lanreotidom.

Súbežné podávanie liečiv indukujúcich bradykardiu (napr. beta-blokátory) môže mať aditívny účinok na mierne zníženie srdcového rytmu v súvislosti s lanreotidom. Môže byť nevyhnutná úprava dávky takýchto súčasne podávaných liekov.

Obmedzené publikované údaje naznačujú, že analógy somatostatínu môžu znižovať metabolický klírens zložiek, o ktorých je známe, že sú metabolizované enzýmami cytochrómu P450, čo môže byť dôsledkom supresie rastového hormónu. Pretože nemožno vylúčiť, že lanreotid môže mať takýto účinok, iné liečivá, ktoré sú metabolizované hlavne CYP3A4 a ktoré majú úzky terapeutický index (napr. chinidín, terfenadín), sa preto majú používať opatrne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
K dispozícii je obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití lanreotidu u gravidných žien.
Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, ale neposkytli žiadny dôkaz teratogénnych účinkov (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.
Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu lanreotidu počas gravidity.

Dojčenie
Nie je známe, či sa toto Lanreotid SUN vylučuje do ľudského mlieka.
Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Lanreotid SUN sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita
U samíc potkanov sa pozorovala znížená fertilita z dôvodu inhibície sekrécie GH pri dávkach oveľa vyšších ako sa dosahujú u ľudí pri terapeutických dávkach.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lanreotid SUN má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Hoci sa neuskutočnili štúdie účinku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, v súvislosti s liekom Lanreotid SUN bol zaznamenaný závrat (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta objaví závrat, nemá viesť vozidlo ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky hlásené u pacientov s akromegáliou a GEP-NET liečených lanreotidom v klinických štúdiách sú vymenované pod príslušnou triedou orgánových systémov podľa nasledujúcej klasifikácie: veľmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); menej časté (≥1/1 000 až <1/100); neznáme (z dostupných údajov)

Najčastejšie očakávané nežiaduce liekové reakcie po liečbe lanreotidom sú gastrointestinálne poruchy (najčastejšie sú hlásené hnačka a bolesti brucha, zvyčajne mierne alebo stredne závažné a prechodné), cholelitiáza (často asymptomatická) a reakcie v mieste vpichu (bolesť, uzliny a indurácie).
Profil nežiaducich účinkov je podobný ako pre všetky indikácie.

Trieda orgánového systému	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Skúsenosti po uvedení lieku na trh[1] (frekvencia nie je známa)
Poruchy imunitného systému				alergické reakcie (vrátane angioedému, anafylaxie, hypersenzitivity)
Poruchy metabolizmu a výživy		hypoglykémia, znížená chuť do jedla**, hyperglykémia, diabetes mellitus		
Psychické poruchy			insomnia*	
Poruchy nervového systému		závrat, bolesť hlavy, letargia**		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		sínusová bradykardia*		
Poruchy ciev			návaly horúčavy*	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, riedka stolica*, bolesť brucha	nauzea, vracanie, zápcha, flatulencia, brušná distenzia, nepríjemné pocity v bruchu*, dyspepsia, steatorea**	zmena sfarbenia stolice*	pankreatická exokrinná insuficiencia, pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	cholelitiáza	dilatácia žlčníka*		cholecystitída, cholangitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		muskuloskeletálna bolesť**, myalgia**		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		alopécia, hypotrichóza*		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		asténia, vyčerpanosť, reakcie v mieste vpichu (bolesť, opuch, indurácia, uzlík, pruritus)		absces v mieste podania injekcie

Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená ALT*, abnormálna AST*, abnormálna ALT*, zvýšená hladina bilirubínu v krvi*, zvýšená hladina glukózy v krvi*, zvýšená hladina glykozylovaného hemoglobínu*, úbytok telesnej hmotnosti, znížená hladina pankreatických enzýmov**	zvýšená AST*, zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi*, abnormálna hladina bilirubínu v krvi*, znížená hladina sodíka v krvi*	

* založené na spoločných štúdiách uskutočnených s pacientmi s akromegáliou
** založené na spoločných štúdiách uskutočnených s pacientmi s GEP-NET

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Ak dôjde k predávkovaniu, liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormóny hypofýzy a hypotalamu a analógy, Somatostatín a analógy.
ATC kód: H01CB03.

Mechanizmus účinku
Lanreotid je oktapeptidový analóg prirodzeného somatostatínu. Rovnako ako somatostatín je lanreotid inhibítorom rôznych endokrinných, neuroendokrinných, exokrinných a parakrinných funkcií. Lanreotid má vysokú afinitu k ľudským receptorom pre somatostatín (SSTR) 2 a 5 a redukovanú väzobnú afinitu k ľudským SSTR 1, 3 a 4. Zdá sa, že hlavným mechanizmom zodpovedným za inhibíciu GH je účinok na ľudské SSTR 2 a 5. Lanreotid je účinnejší ako prirodzený somatostatín a vykazuje dlhšie trvanie účinku.

Lanreotid, rovnako ako somatostatín, preukazuje všeobecný exokrinný antisekretorický účinok. Inhibuje bazálnu sekréciu motilínu, žalúdočného inhibičného peptidu a pankreatického polypeptidu, ale nemá signifikantný účinok na sekretín na lačno alebo na sekréciu gastrínu. Okrem toho, znižuje hladinu plazmatického chromogranínu A a 5-HIAA v moči (5-hydroxyindoloctová kyselina) u pacientov s GEP-NET a zvýšené hladiny týchto nádorových markerov. Lanreotid výrazne inhibuje jedlom indukovaný zvýšený prietok krvi v arteria mesenterica superior a vo vena portae. Lanreotid signifikantne znižuje prostaglandínom E1 stimulovanú jejunálnu sekréciu vody, sodíka, draslíka a chloridov. Lanreotid znižuje hladiny prolaktínu u dlhodobo liečených pacientov s akromegáliou.

U akromegalických pacientov môže lanreotid spôsobiť zmenšenie objemu nádorového tkaniva.

V otvorenej štúdii sa lanreotid 120 mg podával každých 28 dní počas 48 týždňov u 90, predtým neliečených pacientov s akromegáliou, s diagnózou makroadenómu hypofýzy, u ktorých nebola vhodná operácia alebo rádioterapia.

Hoci miera odpovede nedosiahla štatistickú významnosť, v 48. týždni bola redukcia objemu tumoru o ≥ 20% bola pozorovaná u 56/89 pacientov (63%, 95% CI: 52% - 73 %).
V 48. týždni bola priemerná percentuálna redukcia objemu tumoru 26,8%.

V 48. týždni boli hodnoty GH pod 2,5 µg/l u 77,8% pacientov a hodnoty IGF-1 boli normalizované u 50% pacientov. Normalizovaná hladina IGF-1 v kombinácii s GH pod 2,5 µg/l bola pozorovaná u 43,5 % pacientov.

Väčšina pacientov hlásila jasnú úľavu od príznakov akromegálie, ako sú bolesť hlavy (38,7 %), únava (56,5 %), nadmerné potenie (66,1 %), artralgia (59,7 %) a opuch mäkkých tkanív (66,1 %).

Skorá aj trvalá redukcia objemu tumoru rovnako ako hladín GH a IGF-1 boli pozorované od 12. týždňa a pretrvávali počas 48. týždňov.

Bola uskutočnená randomizovaná, dvojito-zaslepená, multicentrická, placebom kontrolovaná klinická štúdia fázy III s fixnou dobou trvania po dobu 96 týždňov s lanreotidom u pacientov s gastroenteropankreatickými neuroendokrinnými tumormi kvôli posúdeniu antiproliferačného účinku lanreotidu. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 pre podanie lanreotidu 120 mg každých 28 dní (n=101) alebo placeba (n=103). Randomizácia bola stratifikovaná na základe prítomnosti alebo neprítomnosti predchádzajúcej liečby a na základe prítomnosti alebo neprítomnosti progresie ochorenia pri vstupe pacienta do štúdie, hodnotenej podľa kritérií RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) počas 3 až 6 mesačnej skríningovej fázy.

Pacienti mali metastatické a/alebo lokálne pokročilé inoperabilné ochorenie s histologicky potvrdenými dobre alebo stredne diferencovanými tumormi primárne lokalizovanými v pankrease (44,6% pacientov), strednom čreve „midgut“ (35,8%), zadnom čreve „hindgut“ (6,9%) alebo v inej/neznámej primárnej lokalizácii (12,7%).

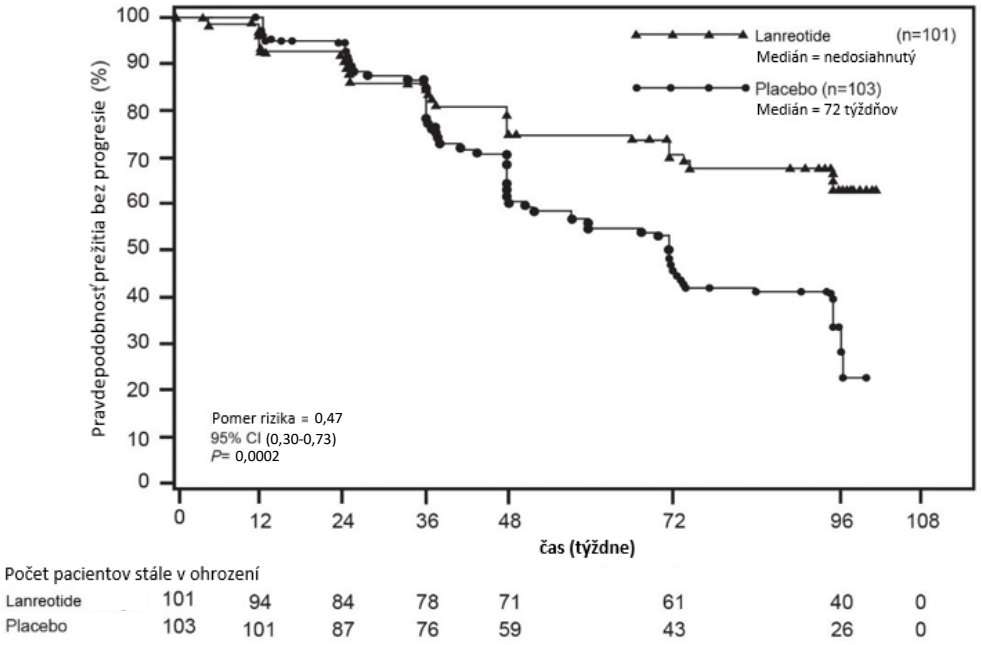
69% pacientov s GEP-NET malo tumor stupňa 1 (G1), definovaný buď indexom proliferácie Ki67 ≤ 2% (50,5% z celkového počtu pacientov) alebo mitotickým indexom < 2 mitózy/10 HPF (18,5% z celkového počtu pacientov) a 30% pacientov s GEP-NET malo tumor v dolnom rozsahu stupňa 2 (G2) (definovaný indexom proliferácie Ki67 > 2% - ≤ 10%). Stupeň tumoru nebol dostupný pri 1% pacientov. Štúdia vylúčila pacientov s G2 GEP-NET s vyšším bunkovým indexom proliferácie (Ki67 >10% - ≤20%) a s G3 GEP – neuroendokrinnými karcinómami (index proliferácie Ki67 > 20%).
Celkovo 52,5% pacientov malo hepatálnu tumoróznu nálož ≤ 10%, 14,5% malo hepatálnu tumoróznu nálož > 10 a ≤ 25% a 33% malo hepatálnu tumoróznu nálož > 25%.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežitie bez progresie (progression-free survival - PFS) merané buď ako doba do progresie ochorenia pomocou RECIST 1.0 alebo doba do úmrtia v priebehu 96 týždňov po prvom liečebnom podaní. Pre analýzu PFS bolo využité nezávislé centrálne hodnotené rádiologické vyhodnotenie progresie.

Tabuľka 1: Výsledky účinnosti z klinickej štúdie fázy III

Medián doby prežitia bez progresie (týždne)		Pomer rizika (95% CI)	Redukcia rizika progresie alebo úmrtia	p-hodnota
Lanreotid (n = 101)	Placebo (n =103)			
> 96 týždňov	72,00 týždňov (95% CI : 48,57; 96,00)	0,470 (0,304; 0,729)	53%	0,0002

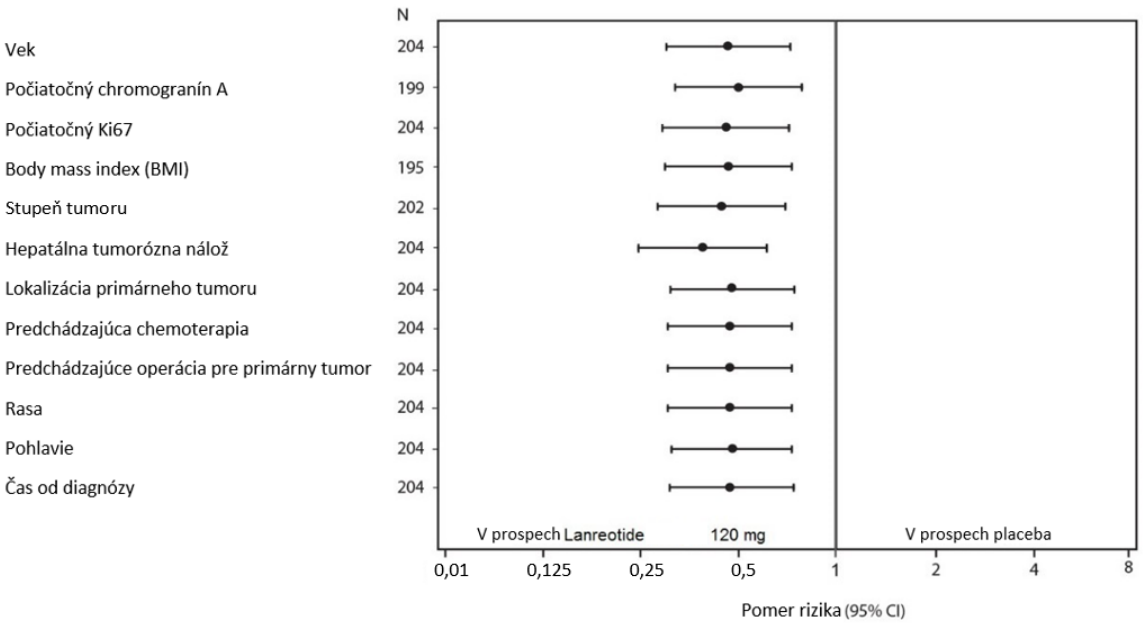
Obrázok 1 : Krivky prežitia bez progresie podľa Kaplana-Meiera



Prospešný účinok lanreotidu v znížení rizika progresie ochorenia alebo úmrtia bol konzistentný bez ohľadu na lokalizáciu primárneho tumoru, hepatálnu tumoróznu nálož, predchádzajúcu chemoterapiu, počiatočný Ki67, stupeň tumoru alebo ďalšie predšpecifikované charakteristiky uvedené v obrázku 2.

Klinicky významný prínos liečby s lanreotidom bol pozorovaný u pacientov s tumormi pankreasu, stredného čreva (midgut) a iného/neznámeho pôvodu, v celej sledovanej populácií. Obmedzený počet pacientov s tumormi v zadnom čreve (hindgut) (14/204) spôsobil sťaženú interpretáciu výsledkov tejto podskupiny. Dostupné dáta nepodporujú prínos lanreotidu u týchto pacientov.

Obrázok 2 – Výsledky analýzy z Coxovho modelu proporcionálnych rizík PFS



Poznámka: Všetky hazard ratios sú relatívne riziká pre Lanreotid vs placebo. Výsledky premenných sú odvodene zo samostatných CoX PH modelov s hodnotami pre liečbu, progresiu na začiatku liečby, predchádzajúcu terapiu, a z hodnôt vyznačených na vertikálnej osi.

Prechod z placeba na nezaslepené podávanie lanreotidu v rozšírenej štúdii, nastalo u 45,6% (47/103) pacientov.

Pediatrická populácia
Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdie s lanreotidom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre akromegáliu a hypofyzárny gigantizmus (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2). Európska agentúra pre lieky zaradila gastroenteropankreatické neuroendokrinné tumory (okrem neuroblastómu, neuroganglioblastómu, feochromocytómu) do zoznamu výnimiek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre lanreotidu po intravenóznej aplikácii u zdravých dobrovoľníkov ukázali limitovanú extravaskulárnu distribúciu, s distribučným objemom v rovnovážnom stave 16,1 l. Celkový klírens bol 23,7 l/hod, terminálny polčas bol 1,14 hodiny a stredný čas pretrvávania bol 0,68 hodiny. V štúdiách hodnotiacich vylučovanie sa menej ako 5 % lanreotidu vylúčilo v moči a menej ako 0,5 % v nezmenenej forme v stolici, čo svedčí o malom vylučovaní žlčou.

Po hlbokom subkutánnom podaní lanreotidu 60, 90 a 120 mg u zdravých dobrovoľníkov dosiahli koncentrácie lanreotidu priemerné maximálne sérové koncentrácie 4,25; 8,39 a 6,79 ng/ml. Tieto hodnoty C_{max} sa dosahujú v priebehu prvého dňa 8, 12 a 7 hodín (priemerné hodnoty) po podaní. Koncentrácie lanreotidu klesajú pomaly z maximálnych sérových hladín kinetikou prvého rádu s terminálnym polčasom 23,3; 27,4 a 30,1 dní a 4 týždne po podaní boli priemerné sérové hladiny lanreotidu 0,9; 1,11 a 1,69 ng/ml. Absolútna biologická dostupnosť bola 73,4; 69,0 a 78,4 %.

Po hlbokom subkutánnom podaní lanreotidu 60, 90 a 120 mg pacientom s akromegáliou dosiahli koncentrácie lanreotidu priemerné maximálne sérové koncentrácie 1,6; 3,5 a 3,1 ng/ml. Tieto hodnoty C_{max} sa dosahujú v priebehu prvého dňa 6, 6 a 24 hodín po podaní. Koncentrácie lanreotidu pomaly klesajú z maximálnych sérových hladín kinetikou prvého rádu a 4 týždne po podaní boli priemerné sérové hladiny lanreotidu 0,7; 1,0 a 1,4 ng/ml.

Sérové hladiny lanreotidu v rovnovážnom stave sa dosiahli v priemere po 4 injekciách každé 4 týždne. Po opakovanom podaní dávky každé 4 týždne boli priemerné hodnoty C_{max} v rovnovážnom stave 3,8; 5,7 a 7,7 ng/ml pre 60, 90 a 120 mg, priemerné hodnoty C_{min} boli 1,8; 2,5 a 3,8 ng/ml. Index kolísania maximálnej a minimálnej hodnoty bol mierny a pohyboval sa v rozmedzí od 81 do 108 %.

U pacientov s akromegáliou sa pozorovali po hlbokom subkutánnom podaní lanreotidu 60, 90 a120 mg lineárne farmakokinetické profily uvoľňovania.

V populačnej farmakokinetickej analýze s 290 GEP-NET pacientmi liečenými lanreotidom 120 mg, bolo pozorované prvotné rýchle uvoľnenie liečiva so priemernými hodnotami C_{max} 7,49 ± 7,58 ng/ml, dosiahnutými v priebehu prvého dňa po jednej injekcii. Koncentrácie v rovnovážnom stave boli dosiahnuté po 5 injekciách lanreotidu 120 mg podávaných každých 28 dní a udržali sa do posledného hodnotenia (až 96 týždňov po prvej injekcii). V rovnovážnom stave boli priemerné hodnoty C_{max} 13,9 ± 7,44 ng/ml a priemerné minimálne sérové hladiny 6,56 ± 1,99 ng/ml. Zdanlivý terminálny polčas eliminácie bol 49,8 ± 28 dní.

Porucha funkcie obličiek/pečene:
U osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek klesol celkový sérový klírens lanreotidu približne dvojnásobne, s následným zvýšením polčasu a AUC. U osôb so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene sa pozorovalo zníženie klírensu (30 %). Distribučný objem a priemerný čas pretrvávania sa zvýšil u osôb so všetkými stupňami insuficiencie pečene.

Nebol pozorovaný žiaden vplyv na klírens lanreotidu pri populačnej farmakokinetickej analýze GEP-NET pacientov, vrátane 165 pacientov s mierne a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (106 a 59, v uvedenom poradí) liečených lanreotidom. GEP-NET pacienti so závažnou poruchou funkcie

obličiek neboli študovaní.
GEP-NET pacienti s poruchou funkcie pečene (podľa Childovho-Pughovho skóre) neboli študovaní. Nie je potrebné upravovať počiatočnú dávku u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene, pretože sérové koncentrácie lanreotidu u týchto populácií sú pravdepodobne v rámci rozmedzia sérových koncentrácií, ktoré sú bezpečne tolerované u zdravých jedincov.

Starší pacienti:
U starších pacientov sa preukázalo zvýšenie polčasu a priemerného času pretrvávania v porovnaní so zdravými mladými jedincami. Nie je potrebné upravovať počiatočnú dávku u starších pacientov, pretože sérové koncentrácie lanreotidu v tejto populácii sú pravdepodobne v rámci rozmedzia sérových koncentrácií, ktoré sú bezpečne tolerované u zdravých jedincov.
V populačnej farmakokinetickej analýze GEP-NET pacientov, vrátane 122 vo veku 65 až 85 rokov, nebol pozorovaný žiaden vplyv veku na klírens a distribučný objem lanreotidu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

V karcinogénnych biologických testoch uskutočnených u potkanov a myší sa nepozorovali žiadne systémové neoplastické zmeny pri dávkach oveľa vyšších ako sú terapeutické dávky u ľudí. Zvýšená incidencia subkutánnych tumorov sa pozorovala v mieste injekcie pravdepodobne z dôvodu zvýšenej frekvencie podávania dávky u zvierat (denne) v porovnaní s dávkovaním raz mesačne u ľudí, a preto nemusí byť klinicky významná.

V sérii štandardných *in vitro* a *in vivo* testov lanreotid nepreukázal žiadny genotoxický potenciál.

Lanreotid nebol teratogénny u potkanov a králikov. Embryo-/fetotoxicita bola pozorovaná u potkanov (zvýšené predimplantačné straty) a u králikov (zvýšené postimplantačné straty).
Reprodukčné štúdie na gravidných potkanoch, ktoré dostávali dávku 30 mg/kg subkutánnou injekciou každé 2 týždne (päťnásobok dávky pre ľudí, na základe porovnaní plochy povrchu tela), viedli k zníženiu prežívania embrya/plodu. Štúdie na gravidných králikoch, ktorým sa podávali subkutánne injekcie v dávke 0,45 mg/kg/deň (dvojnásobok terapeutických expozícií u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke 120 mg, na základe porovnania relatívnej plochy povrchu tela), ukázali znížené prežívanie plodu a zvýšené abnormality kostry/mäkkých tkanív.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

voda na injekcie
ľadová kyselina octová (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.
Po otvorení ochranného laminátového vrecka sa má liek podať okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C - 8 °C). Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po vybratí z chladničky môže byť liek, ktorý je ponechaný v uzavretom vrecku, vrátený do chladničky (počet teplotných výkyvov nesmie presiahnuť tri razy) pre ďalšie uchovávanie a neskoršie použitie, za predpokladu, že bol uchovávaný nie dlhšie ako 72 hodín pri teplote nižšej ako 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Lanreotid SUN je dodávaný 0,5 ml polypropylénovom polymérovom valci s nasadenou ihlou a LDPE krytom ihly, so šedou piestovou zátkou z chlórbutylovej gumy. Každá označená naplnená injekčná striekačka je vybavená piestovou zátkou a bezpečnostným systémom ihly.

Každá naplnená injekčná striekačka pripravená na použitie, je umiestnená do plastového krytu a zabalená v laminátovom vrecku a v papierovej škatuľke.

Veľkosti balenia:
Škatuľka s jednou 0,5 ml naplnenou injekčnou striekačkou s nasadenou ihlou (1,2 mm x 20 mm).
Škatuľka s tromi vreckami, každé obsahuje jednu 0,5 ml naplnenú injekčnú striekačku a jednu ihlu (1,2 mm x 20 mm).

Veľkosti balení po 1 alebo 3 naplnených injekčných striekačkách alebo multibalenia obsahujúce 3 (3 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke je pripravený na použitie.
Na okamžité a jednorazové použitie po prvom otvorení.
Je dôležité aplikovať liek presne podľa pokynov v písomnej informácii pre používateľa.
Nepoužívajte, ak je laminátové vrecko poškodené alebo otvorené.
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Lanreotid SUN 60 mg: 56/0103/26-S
Lanreotid SUN 90 mg: 56/0104/26-S
Lanreotid SUN 120 mg: 56/0105/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026