

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Somatuline Autogel 60 mg
Somatuline Autogel 90 mg
Somatuline Autogel 120 mg

injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lanreotid 60 mg, 90 mg, 120 mg (prítomný vo forme lanreotidacetátu).

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje presýtený roztok lanreotidacetátu, čo zodpovedá 0,246 mg bázy lanreotidu na mg roztoku, ktorý zaisťuje podanie dávky 60 mg, 90 mg, 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.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Somatuline Autogel je indikovaný:

- na dlhodobú liečbu akromegálie, keď cirkulujúce hladiny GH (rastového hormónu) a/alebo IGF-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,
- na zmiernenie príznakov spojených s akromegáliou,
- na liečbu symptómov spojených s neuroendokrinnými tumormi.
- na liečbu Grade 1 a podskupiny Grade 2 (index proliferácie Ki67 do 10%) midgut gastroenteropankreatických neuroendokrinných tumorov (GEP-NETs), pankreatických tumorov alebo tumorov neznámeho pôvodu, kde hindgut pôvod bol vylúčený, u dospelých pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým ochorením (pozri kap. 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Akromegália a liečba symptómov spojených s neuroendokrinnými tumormi:
Odporúčaná počiatočná dávka je 60 až 120 mg podávaných každých 28 dní.

Potom má byť dávka individualizovaná podľa 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.

Ak je dosiahnutá kompletná kontrola ochorenia (hodnota GH pod 1 ng/ml, normalizácia IGF-I a/alebo vymiznutie príznakov), môže byť dávka znížená.

S analógom somatostatínu dobre stabilizovaní pacienti môžu byť liečení liekom Somatuline Autogel 120 mg každých 42-56 dní.

Dlhodobé monitorovanie príznakov sa má vykonávať podľa klinickej potreby.
Hladiny GH a IGF-1 sa majú pravidelne sledovať u všetkých pacientov s akromegáliou.

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

Odporúčaná dávka je 1 injekcia lieku Somatuline Autogel 120 mg podávaná každých 28 dní. Liečba s liekom Somatuline Autogel 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 Somatuline Autogel.

Spôsob podávania

Somatuline Autogel sa má podať hlboko pod kožu v hornom vonkajšom kvadrante sedacieho svalu alebo do vrchnej vonkajšej časti stehna.

Pre pacientov, ktorí dostávajú stabilnú dávku lieku Somatuline Autogel a absolvovali primeraný tréning, môže byť liek aplikovaný buď samotným pacientom alebo kvalifikovanou osobou. V prípade autoinjekcie, injekcia má byť aplikovaná do vrchnej vonkajšej časti stehna.

Rozhodnutie o aplikácii samotným pacientom alebo kvalifikovanou 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 lanreotid, somatostatín alebo príbuzné peptidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lanreotid môže znížiť motilitu žľáz a viesť k tvorbe žľazových kameňov. Preto je potrebné pacientov pravidelne sledovať.

U pacientov užívajúcich lanreotid boli postmarketingové hlásenia o žľazových kameňoch, ktoré viedli ku komplikáciám vrátane cholecystitídy, cholangitídy a pankreatitídy, vyžadujúce cholecystektómiu. Ak máte podozrenie na komplikácie cholelitiázy, ukončíte liečbu lanreotidom a náležite ju liečte.

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.

Počas liečby lanreotidom bolo u akromegalických pacientov pozorované mierne zníženie funkcie štítnej žľazy, hoci klinická hypotyreóza je zriedkavá (<1%). Tam, kde je to klinicky indikované, sa má vykonať vyšetrenie funkcie štítnej žľazy.

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. Na začiatku liečby lanreotidom u pacientov s bradykardiou je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

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

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 udržiavať 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.

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, predovšetkým tie, ktoré sú metabolizované 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 tehotenstiev) 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 liečivo vylučuje do materského mlieka u ľudí.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Somatuline Autogel 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 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Somatuline Autogel má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Hoci sa nestanovil žiadny účinok na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, v súvislosti s liekom Somatuline Autogel bol zaznamenaný závrat (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta objaví závrat, nemá viesť motorové vozidlo ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky hlásené u pacientov s akromegáliou a GEP-NETs liečených lanreotidom v klinických štúdiách sú vymenované pod príslušnou triedou orgánových systémov podľa nasledujúcej klasifikácie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ 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 ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Post-marketingové nežiaduce účinky ¹ (frekvencia nie je známa)
<i>Poruchy imunitného systému</i>				alergické reakcie (vrátane angioedému, anafylaxie, hypersenzitivity)
<i>Poruchy</i>		hypoglykémia,		

<i>metabolizmu a výživy</i>		znížená chuť do jedla**, hyperglykémia, diabetes mellitus		
<i>Psychické poruchy</i>			insomnia*	
<i>Poruchy nervového systému</i>		závrat, bolesť hlavy, letargia**		
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		sínusová bradykardia*		
<i>Poruchy ciev</i>			návaly horúčavy*	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	hnačka, riedka stolica*, bolesť brucha	nauzea, vracanie, zápcha, flatulencia, brušná distenzia, nepříjemné pocity v bruchu*, dyspepsia, steatorea**	zmena sfarbenia stolice	pankreatická exokrinná insuficiencia, pankreatitída
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest</i>	cholelitiáza	dilatácia žlčníka*		cholecystitída, cholangitída
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		alopécia, hypotrichóza*		
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		muskuloskeletálna bolesť**, myalgia**		
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		asténia, vyčerpanosť, reakcie v mieste vpichu (bolesť, opuch, indurácia, uzlík, pruritus)		absces v mieste podania injekcie
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		zvýšené ALT*, abnormálne AST*, abnormálne ALT*, zvýšená hladina bilirubínu v krvi*, zvýšená hladina glukózy v krvi*, zvýšená hladina glykozylovaného hemoglobínu*, úbytok telesnej hmotnosti, znížená hladina pankreatických enzýmov**	zvýšené AST*, zvýšená hladina alkalického 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-NETs

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 významný účinok na sekretín na lačno alebo na sekréciu gastrínu. Okrem toho, znižuje hladinu plazmatického chromogranínu A a kyseliny 5-HIAA v moči (5-hydroxyindoloctová kyselina) u pacientov s GEP-NETs a zvýšené hladiny týchto nádorových markerov. Lanreotid výrazne inhibuje jedlom indukovaný zvýšený prietok krvi v arteria mesenterica superior a vo vena portae. Lanreotid významne znižuje prostaglandínom E1 stimulovanú jejunálnu sekréciu vody, sodíka, draslíka a chloridov. Lanreotid znižuje hladiny prolaktínu u dlhodobo liečených pacientov s akromegáliou. V otvorenej štúdii sa Somatuline Autogel 120 mg podával každých 28 dní počas 48 týždňov u 90, predtým neliečených pacientov s akromegáliou, s diagnózou makroadenómu hypofýzy. Redukcia objemu tumoru o $\geq 20\%$ bola pozorovaná u 63% pacientov (95% CI: 52%-73%).

V 48. týždni bola priemerná percentuálna redukcia objemu tumoru 26.8%, hodnoty GH boli pod 2,5 $\mu\text{g/L}$ u 77,8% pacientov a hodnoty IGF-1 boli normalizované u 50% pacientov. Normalizovaná hladina IGF-1 v kombinácii s GH pod 2,5 $\mu\text{g/L}$ bola pozorovaná u 43,5 % pacientov. Väčšina pacientov hlásila jasnú úľavu od príznakov akromegálie ako sú únava, nadmerné potenie, bolesť kĺbov a opuch mäkkých tkanív. Skorá aj trvalá redukcia objemu tumoru rovnako ako GH a IGF-1 boli pozorované od 12. týždňa.

Zo štúdie boli vylúčení pacienti, u ktorých sa počas obdobia štúdie predpokladá chirurgický zákrok hypofýzy alebo rádioterapia.

Bola uskutočnená randomizovaná, dvojito-zaslepená, multicentrická, placebom kontrolovaná klinická štúdia fázy III s fixnou dobou trvania po dobu 96 týždňov s liekom Somatuline Autogel u pacientov s gastroenteropankreatickými neuroendokrinnými tumormi kvôli posúdeniu antiproliferačného účinku lanreotidu.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 pre podanie lieku Somatuline Autogel 120 mg každých 28 dní (n=101) alebo placebo (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 skriningovej 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), strednej časti tráviaceho traktu – „midgut“ (35,8%), dolnej časti tráviaceho traktu – „hind-gut“ (6,9%) alebo v inej/neznámej primárnej lokalizácii (12,7%).

69% pacientov s GEP-NETs mali Grade 1 tumor (G1), definovaný buď indexom proliferácie $Ki67 \leq 2\%$ (50,5% z celkového počtu pacientov) alebo mitotickým indexom < 2 mitózy / 10 HPF (18,5% z celkového počtu pacientov) a 30% pacientov s GEP-NETs mali Grade 2 tumor v dolnom rozsahu (G2) (definovaný indexom proliferácie $Ki67 > 2\% - \leq 10\%$). Stupeň tumoru (Grade) nebol dostupný pri 1% pacientov. Štúdia vylúčila pacientov s G2 GEP-NETs s vyšším bunkovým indexom proliferácie ($Ki67 > 10\% - \leq 20\%$) a s G3 GEP – neuroendokrinnými karcinómami (index proliferácie $Ki67 > 20\%$).

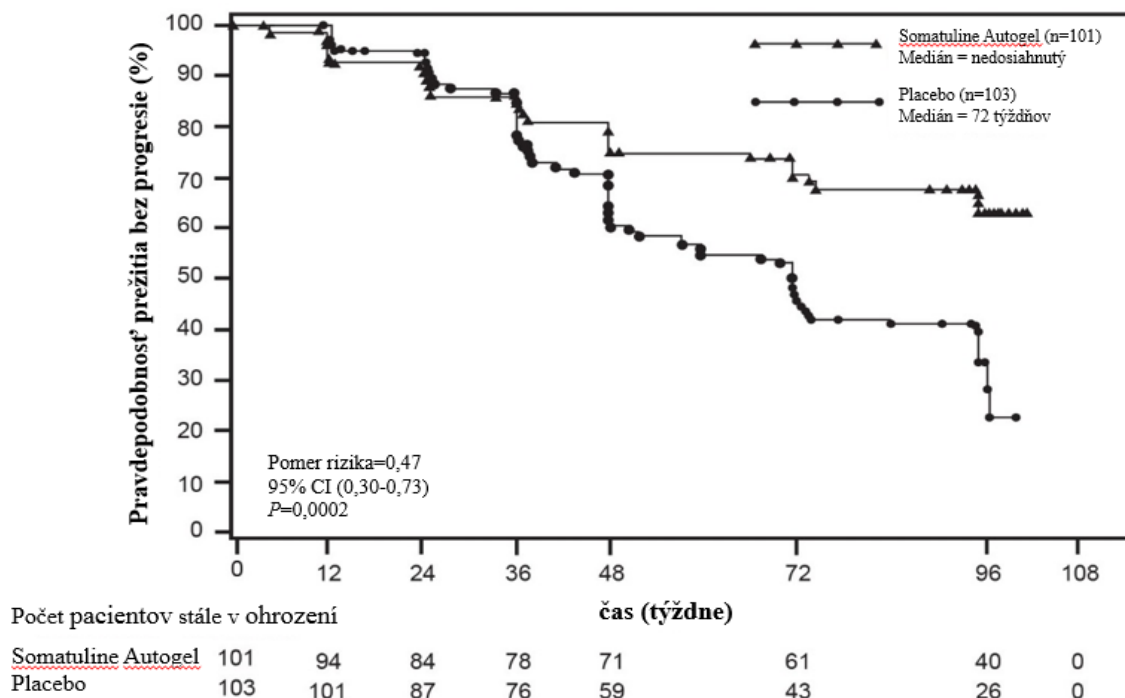
Celkovo 52,5% pacientov malo hepatálnu tumoróznú nálož $\leq 10\%$, 14,5% malo hepatálnu tumoróznú nálož > 10 a $\leq 25\%$ a 33% malo hepatálnu tumoróznú nálož $> 25\%$.

Primárnym cieľom hodnotenia 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 centrálné 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
Somatuline Autogel (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

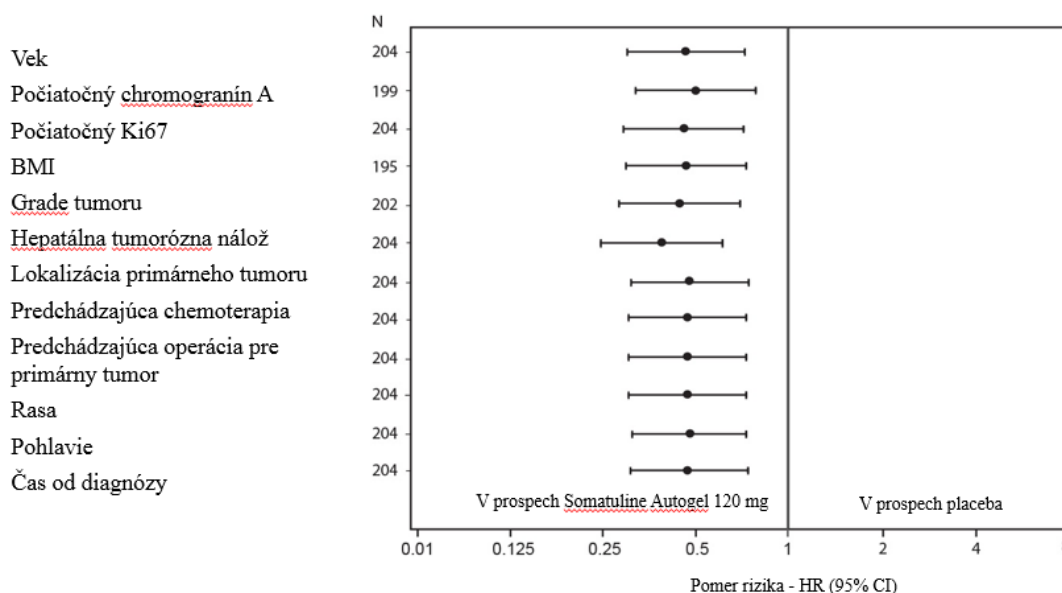
Schéma 1 : Krivky prežitia podľa Kaplan-Meiera



Prospešný účinok lanreotidu v znížení rizika progresie ochorenia alebo úmrtia bol jednotný bez ohľadu na lokalizáciu primárneho tumoru, hepatálnu tumoróznú nálož, predchádzajúcu chemoterapiu, počiatkový Ki67, grade tumoru alebo ďalšie predšpecifikované charakteristiky uvedené v schéme 2.

Klinicky významný prínos liečby s liekom Somatuline Autogel bol pozorovaný u pacientov s tumormi pankreasu, midgut a iného/neznámeho pôvodu, v celej sledovanej populácii. Obmedzený počet pacientov s hind-gut tumormi (14/204) spôsobil sťažnú interpretáciu výsledkov tejto podskupiny. Dostupné dáta nepodporujú prínos lanreotidu u týchto pacientov.

Schéma 2 – Výsledky analýzy z Coxovho modelu proporcionálnych rizík PFS



Poznámka: Všetky HRs sú relatívne riziká pre Somatuline Autogel vs placebo. Výsledky premenných sú odvodené zo samostatných Cox PH modelov s hodnotami pre liečbu, progresiu na začiatku liečby, predchádzajúcu terapiu, a z hodnôt vyznačených na vertikálnej osi.

Prechod z placebo na Somatuline Autogel, v rozšírenej štúdii, nastal u 45,6% (47/103) pacientov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdie s liekom Somatuline Autogel vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre akromegálie a hypofyzárnny gigantizmus (pozri časť 4.2 – informácie pre pediatrické použitie). Európska agentúra pre lieky zaradila gastroenteropankreatické neuroendokrinné tumory (okrem neuroblastómu, neuroganglioblastómu, pheochromocytómu) do zoznamu výnimiek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Podstatné farmakokinetické parametre lanreotidu po intravenózne aplikácii u zdravých dobrovoľníkov ukázali limitovanú extravaskulárnu distribúciu, s ustáleným distribučným objemom 16 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 žľou.

Po hlbokom subkutánnom podaní lieku Somatuline Autogel 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 (stredné 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 biodostupnosť bola 73,4; 69,0 a 78,4 %.

Po hlbokom subkutánnom podaní lieku Somatuline Autogel 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 lieku Somatuline Autogel 60, 90 a 120 mg lineárne farmakokinetické profily uvoľňovania.

V populačnej farmakokinetickej analýze s 290 GEP-NET pacientmi liečenými liekom Somatuline Autogel 120 mg, bolo pozorované rýchle uvoľnenie liečiva so strednými hodnotami C_{max} $7,49 \pm 7,58$ ng/mL, dosiahnuté v priebehu prvého dňa po jednej injekcii. Koncentrácie v rovnovážnom stave boli dosiahnuté po 5 injekciách lieku Somatuline Autogel 120 mg podávaných každých 28 dní a udržali sa do posledného hodnotenia (až 96 týždňov po prvej injekcii). V rovnovážnom stave boli stredné hodnoty C_{max} $13,9 \pm 7,44$ ng/ml a priemerné minimálne sérové hladiny $6,56 \pm 1,99$ ng/ml. Zdanlivý terminálny polčas eliminácie bol $49,8 \pm 28$ 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 stredný 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 (v poradí 106 a 59) liečených liekom Somatuline Autogel. GEP-NET pacienti so závažným poškodením funkcie obličiek neboli študovaní.

GEP-NET pacienti s poškodením pečene (podľa Child-Pugh score) 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 stredného 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 subkutánných 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 straty pred zavedením embrya do maternice) a u králikov (zvýšené straty po zavedení embrya do maternice).

Reprodukčné štúdie na gravidných potkanoch, ktoré dostávali dávku 30 mg/kg subkutánnou injekciou každé 2 týždne (päťnásobok dávky pre ľudí, na základe porovnania 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

3 roky.

Po otvorení ochranného laminátového vrečka sa má liek podať okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C). Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Po vybratí z chladničky môže byť liek, ktorý je ponechaný v uzavretom vrečku, vrátený do chladničky (počet teplotných exkurzií nesmie presiahnuť tri razy) pre ďalšie skladovanie a neskoršie použitie, za predpokladu, že bol skladovaný nie dlhšie ako 72 hodín pri teplote nižšej ako 40 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Somatuline Autogel je dodávaný v naplnenej injekčnej striekačke (z polypropylénu) vybavenej automatickým bezpečnostným systémom s piestovým uzáverom (z brómbutylovej gumy) a ihlou (z nehrdzavejúcej ocele) s plastovým krytom

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

Škatuľka s jednou 0,5 ml naplnenou injekčnou striekačkou s nasadenou ihlou (1,2 mm x 20 mm).

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 vrečko poškodené alebo otvorené.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

IPSEN PHARMA
70 rue Balard
75015 Paríž
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Somatuline Autogel 60 mg: 56/0122/03-S

Somatuline Autogel 90 mg: 56/0123/03-S

Somatuline Autogel 120 mg: 56/0124/03-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. apríla 2003

Dátum posledného predĺženia: 17. septembra 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2025