

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

SOMATULINE AUTOGEL 60 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
SOMATULINE AUTOGEL 90 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
SOMATULINE AUTOGEL 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga zdravila SOMATULINE AUTOGEL 60 mg vsebuje 60 mg lanreotida v obliki lanreotidijevega acetata (73 mg).

Ena napolnjena injekcijska brizga zdravila SOMATULINE AUTOGEL 90 mg vsebuje 90 mg lanreotida v obliki lanreotidijevega acetata (110 mg).

Ena napolnjena injekcijska brizga zdravila SOMATULINE AUTOGEL 120 mg vsebuje 120 mg lanreotida v obliki lanreotidijevega acetata (146 mg).

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje prenasičeno raztopino lanreotidijevega acetata v količini, ki ustreza 0,246 mg baze lanreotida na mg raztopine, kar zagotavlja dejanski injekcijski odmerek 60 mg, 90 mg oziroma 120 mg lanreotida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
bela do svetlo rumena raztopina

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo SOMATULINE AUTOGEL je indicirano za:

- Dolgotrajno zdravljenje bolnikov z akromegalijo, če se raven cirkulirajočega ravnega hormona (GH; "*Growth Hormone*") in/ali raven insulinu podobnega ravnega faktorja-I (IGF-I; "*Insulin-like Growth Factor-I*") po kirurškem posegu in/ali obsevanju ne normalizira, ali pri bolnikih, pri katerih kirurški poseg in/ali obsevanje ne prideta v poštev. Cilj zdravljenja akromegalije je znižati ravni ravnega hormona in IGF-I ter, doseči normalne vrednosti le-teh, če je to mogoče.
- Lajšanje simptomov, povezanih z akromegalijo.
- Zdravljenje simptomov, povezanih z nevroendokrinimi tumorji prebavil.
- Zdravljenje gastroenteropankreatičnih nevroendokrinih tumorjev (GEP-NET; "*gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour*") stopnje 1 in podskupine stopnje 2 (indeks Ki-67 do 10 %) srednjega črevesa, trebušne slinavke ali neznanega izvora, če je mesto izvora v zadnjem črevesu izključeno, pri odraslih bolnikih z neoperabilno lokalno napredovalo ali metastatsko boleznijo (glejte poglavje 5.1).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### Akromegalija

Priporočeni začetni odmerek je od 60 do 120 mg na vsakih 28 dni.

Odmerek zdravila je nato treba prilagoditi glede na dosežen odziv pri vsakem bolniku posebej (odziv se presoja glede na zmanjšanje simptomov in/ali znižanje ravni rastnega hormona in/ali IGF-I).

Če želeni odziv ni dosežen, se odmerek lahko poveča.

Če je dosežen popoln nadzor (raven rastnega hormona manj kot 1 ng/ml, normalna raven IGF-I in/ali odsotnost simptomov), se odmerek lahko zmanjša.

Bolniki, katerih bolezen je z uporabo analogov somatostatina dobro nadzorovana, se lahko zdravijo z zdravilom SOMATULINE AUTOGEL 120 mg na vsakih 42 do 56 dni.

Simptome, raven rastnega hormona in raven IGF-I je treba spremljati daljše obdobje, dokler je to klinično indicirano.

#### Simptomi, povezani z nevroendokrinimi tumorji prebavil

Priporočeni začetni odmerek je od 60 do 120 mg na vsakih 28 dni.

Odmerek je treba prilagoditi glede na doseženo stopnjo lajšanja simptomov.

Bolniki, katerih bolezen je z uporabo analogov somatostatina dobro nadzorovana, se lahko zdravijo z zdravilom SOMATULINE AUTOGEL 120 mg na vsakih 42 do 56 dni.

#### Zdravljenje gastroenteropankreatičnih nevroendokrinih tumorjev stopnje 1 in podskupine stopnje 2 (indeks Ki-67 do 10 %) srednjega črevesa, trebušne slinavke ali neznanega izvora, če je mesto izvora v zadnjem črevesu izključeno, pri odraslih bolnikih z neoperabilno lokalno napreduvalo ali metastatsko boleznijo

Priporočeni začetni odmerek je ena injekcija zdravila SOMATULINE AUTOGEL 120 mg na vsakih 28 dni. Zdravljenje z zdravilom SOMATULINE AUTOGEL mora trajati kolikor je to potrebno za obvladovanje tumorja.

#### Okvara ledvic in/ali jeter

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic ali jeter, zaradi večje terapevtske širine lanreotida, odmerka zdravila ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

#### Starostniki

Pri starostnikih, zaradi večje terapevtske širine lanreotida, odmerka zdravila ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila SOMATULINE AUTOGEL pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani.

### **Način uporabe**

Zdravilo SOMATULINE AUTOGEL je treba vzeti iz hladilnika 30 minut pred injiciranjem.

Zdravilo SOMATULINE AUTOGEL je treba aplicirati v obliki globoke podkožne injekcije v zgornji zunanji kvadrant zadnjice ali v zgornji zunanji predel stegna.

Bolniki, ki imajo predpisan vzdrževalni odmerek zdravila SOMATULINE AUTOGEL ter so ustrezno usposobljeni, si lahko zdravilo injicirajo sami ali pa jim ga injicira druga ustrezno usposobljena oseba. Če si bolnik zdravilo injicira sam, ga mora injicirati v zgornji zunanji predel stegna.

Odločitev o tem, ali si bo bolnik zdravilo injiciral sam ali mu ga bo injicirala druga usposobljena oseba, mora sprejeti zdravnik.

Ne glede na mesto injiciranja se kože ne sme stiskati v gubo. Celotno dolžino igle je treba na hitro zabosti navpično v kožo.

Zdravilo je treba injicirati izmenično na desno in levo stran.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, somatostatin ali sorodne peptide ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Holelitiaza in zapleti holelitiaze:

Lanreotid lahko zmanjša gibljivost žolčnika in povzroči tvorbo žolčnih kamnov, zato je treba bolnike periodično spremljati.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o žolčnih kamnih in posledičnih zapletih, ki so vključevali holecistitis, holangitis in pankreatitis, zaradi katerih je bila pri bolnikih, ki so jemali lanreotid, potrebna holecistektomija. Če obstaja sum za zaplete zaradi holelitiaze, je treba prenehati z zdravljenjem z lanreotidom in uvesti ustrezno zdravljenje.

#### Hiperglikemija in hipoglikemija:

Farmakološke študije, izvedene pri živalih in ljudeh, so pokazale, da lanreotid, tako kot somatostatin in drugi analogi somatostatina, zavira izločanje insulina in glukagona. Med zdravljenjem z lanreotidom se lahko pri bolnikih pojavi hipoglikemija ali hiperglikemija. Ob uvedbi zdravljenja z lanreotidom in pri vsaki spremembi odmerka, je treba nadzirati vrednosti glukoze v krvi. Morebitno antidiabetično zdravljenje je treba ustrezno prilagoditi.

#### Hipotiroidizem:

Med zdravljenjem z lanreotidom so pri bolnikih z akromegalijo opazili blago zmanjšanje delovanja ščitnice. Klinično pomembni hipotiroidizem je sicer redek. Če je klinično indicirano, je priporočljivo opraviti preiskave delovanja ščitnice.

#### Bradikardija:

Pri bolnikih brez osnovne bolezni srca, lahko lanreotid povzroči počasnejše bitje srca, pri čemer pa ni nujno, da je dosežena meja za bradikardijo. Pri bolnikih, ki že imajo bolezen srca pred uvedbo zdravljenja z lanreotidom, se lahko pojavi sinusna bradikardija. Pri bolnikih z bradikardijo je treba zdravljenje z lanreotidom uvesti previdno (glejte poglavje 4.5).

#### Delovanje trebušne slinavke:

Pri nekaterih bolnikih, ki so lanreotid uporabljali za zdravljenje gastroenteropankreatičnih nevroendokrinih tumorjev, so odkrili eksokrino insuficienco trebušne slinavke (PEI; "*pancreatic exocrine insufficiency*"). Simptomi PEI lahko vključujejo steatorejo, mehko blato, napenjanje v trebuhu in izgubo telesne mase. Pri simptomatskih bolnikih je treba razmisliti o spremljanju in ustreznem zdravljenju PEI v skladu s kliničnimi smernicami.

### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi farmakoloških učinkov lanreotida na prebavila, se lahko zmanjša absorpcija sočasno uporabljenih drugih zdravil iz črevesa, vključno s ciklosporinom. Pri sočasni uporabi ciklosporina in lanreotida, se lahko zmanjša relativna biološka uporabnost ciklosporina. Za ohranitev terapevtskih vrednosti ciklosporina bo odmerek ciklosporina morda potrebno prilagoditi.

Ker se lanreotid le zmerno veže na serumske proteine, je medsebojno delovanje z zdravili, ki se v veliki meri vežejo na plazemske proteine, malo verjetno.

Maloštevilni objavljeni podatki kažejo, da se pri sočasni uporabi analogov somatostatina in bromokriptina lahko poveča biološka uporabnost bromokriptina.

Pri sočasni uporabi zdravil, ki povzročajo bradikardijo (npr. antagonisti adrenergičnih receptorjev beta), se lahko pojavi aditivni učinek lanreotida na blago zmanjšanje srčnega utripa. Pri sočasnem zdravljenju bo odmerek teh zdravil morda potrebno prilagoditi.

Maloštevilni objavljeni podatki kažejo, da lahko analogi somatostatina zmanjšajo presnovni očistek učinkovin, ki se presnavljajo z encimi citokroma P450, kar je lahko posledica zaviralnega učinka na rastni hormon. Ker takšnega učinka lanreotida ni možno izključiti, je potrebno druga zdravila, ki se v glavnem presnavljajo s CYP3A4 in imajo ozek terapevtski indeks (npr. kinidin, terfenadin), uporabljati previdno.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatki o uporabi lanreotida pri nosečnicah so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, vendar brez dokazov o teratogenih učinkih (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje za ljudi ni znano. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi lanreotida bolje izogibati.

##### Dojenje

Ni znano, če se lanreotid izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Zdravila SOMATULINE AUTOGEL se med dojenjem ne sme uporabljati.

##### Plodnost

Pri samicah podgan so pri odmerkih, ki so bili večji od terapevtskih odmerkov pri človeku, poročali o zmanjšanju plodnosti, zaradi zaviranja izločanja ravnega hormona.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo SOMATULINE AUTOGEL ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar so pri uporabi zdravila SOMATULINE AUTOGEL poročali o pojavu omotice (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolniku pojavi omotica, ne sme voziti vozil ali upravljati strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki pri bolnikih z akromegalijo in GEP-NET, ki so se v kliničnih preskušanjih zdravili z lanreotidom, so v nadaljevanju navedeni po organskih sistemih. Pogostnost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Najpogosteje pričakovani neželeni učinki pri zdravljenju z lanreotidom so prebavne motnje (najpogosteje so poročali o driski in bolečini v trebuhu, ki sta bili običajno blagi ali zmerni in prehodni), holelitiaza (pogosto asimptomatska) in reakcije na mestu injiciranja (bolečina, vozlički in zatrdline).

Profil neželenih učinkov je podoben pri vseh indikacijah.

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Izkušnje z varnostjo zdravila po prihodu zdravila na trg (neznana pogostnost)
<i>Bolezni imunskega sistema</i>				alergijske reakcije (vključno z angioedemom, anafilaksijo in preobčutljivostjo)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>		hipoglikemija, zmanjšanje apetita**, hiperglikemija, sladkorna bolezen		
<i>Psihiatrične motnje</i>			nespečnost*	
<i>Bolezni živčevja</i>		omotica, glavobol, letargija**		
<i>Srčne bolezni</i>		sinusna bradikardija*		
<i>Žilne bolezni</i>			vročinski oblivi*	
<i>Bolezni prebavil</i>	driska, mehko blato*, bolečina v trebuhu	navzea, bruhanje, zaprtost, flatulenca, napihnjenost trebuha, neugodje v trebuhu*, dispepsija, steatoreja**	sprememba barve blata*	eksokrina insuficienca trebušne slinavke, vnetje trebušne slinavke
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	holelitiaza	dilatacija biliarnega trakta*		holecistitis, holangitis
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		mišično-skeletna bolečina**, bolečina v mišicah**		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		alopecija, hipotrihoza*		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		astenija, utrujenost, reakcije na mestu injiciranja (bolečina, bula, zatrdlina, vozlič, srbenje)		absces na mestu injiciranja

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Izkušnje z varnostjo zdravila po prihodu zdravila na trg (neznana pogostnost)
<i>Preiskave</i>		zvišana vrednost alanin-aminotransferaze (ALT)*, nenormalna vrednost aspartat-aminotransferaze (AST)*, nenormalna vrednost alanin-aminotransferaze (ALT)*, zvišana vrednost bilirubina v krvi*, zvišana vrednost glukoze v krvi*, zvišana vrednost glikoziliranega hemoglobina*, zmanjšanje telesne mase, zmanjšana vrednost pankreatičnih encimov**	zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze (AST)*, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi*, nenormalna vrednost bilirubina v krvi*, zmanjšana vrednost natrija v krvi*	

\* na osnovi zbranih podatkov iz študij, izvedenih pri bolnikih z akromegalijo

\*\* na osnovi zbranih podatkov iz študij, izvedenih pri bolnikih z GEP-NET

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru prevelikega odmerjanja je indicirano simptomatsko zdravljenje.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Hipofizni in hipotalamični hormoni ter sorodne učinkovine; Somatostatin in analogi, oznaka ATC: H01CB03

#### Mehanizem delovanja

Lanreotid je oktapeptidni analog naravnega somatostatina. Tako kot somatostatin je tudi lanreotid zaviralec različnih endokrinih, nevroendokrinih, eksokrinih in parakrinih funkcij.

Lanreotid ima visoko afiniteto za vezavo na humana somatostatinska receptorja (SSTR) 2 in 5 in zmanjšano afiniteto za vezavo na humane SSTR 1, 3 in 4. Delovanje na SSTR 2 in 5 je primarni mehanizem, za katerega menijo, da je odgovoren za zaviranje ravnega hormona. V primerjavi z naravnim somatostatinom je aktivnost lanreotida večja, trajanje delovanja pa daljše.

Tako kot somatostatin, tudi lanreotid kaže splošni antisekrecijski učinek na eksokrini sistem. Zavira bazalno izločanje motilina, gastričnega inhibitornega polipeptida in pankreasnega polipeptida, vendar pa nima pomembnega učinka na izločanje sekretina ali gastrina na tešče. Lanreotid tudi znižuje koncentracije kromogranina A v plazmi in 5-hidroksiindolacetne kisline v urinu (5-HIAA) pri bolnikih z GEP-NET in zvišanimi vrednostmi teh tumorskih označevalcev.

Lanreotid izrazito zavira s hrano sproženo povečanje krvnega pretoka v zgornji mezenterični arteriji in portalni veni. Lanreotid pomembno zavira s prostaglandinom E1 spodbujeno izločanje vode, natrija, kalija in kloridov v jejunumu.

Pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikov z akromegalijo lanreotid zmanjšuje raven prolaktina.

Lanreotid lahko povzroči zmanjšanje volumna tumorja pri bolnikih z akromegalijo. V odprti študiji z enim krakom zdravljenja je 90 predhodno nezdravljenih bolnikov z akromegalijo in diagnosticiranim makroadenomom hipofize, ki niso potrebovali operacije ali zdravljenja z obsevanjem, 48 tednov prejelo zdravlilo SOMATULINE AUTOGEL 120 mg na vsakih 28 dni. O zmanjšanju volumna tumorja za  $\geq 20\%$  so poročali pri 63 % bolnikov (95 % interval zaupanja: 52 %–73 %).

Po 48 tednih zdravljenja je povprečni odstotek zmanjšanja volumna tumorja znašal 26,8 %. Ugotovili so pomembno soodvisnost med spremembami v ravni GH in IGF-1 ter spremembami volumna tumorja. Dodatno je večina bolnikov navajala izboljšanje simptomov akromegalije, kot so utrujenost, čezmerno znojenje, bolečina v sklepih in otekanje mehkih tkiv.

V nekaterih primerih se velikost tumorja lahko zmanjša s predoperativnim dajanjem lanreotida.

Pri bolnikih z gastroenteropankreatičnimi nevroendokrini tumorji so z zdravilom SOMATULINE AUTOGEL izvedli randomizirano, dvojno slepo, multicentrično, s placebom nadzorovano preskušanje III. faze, z določenim časom trajanja 96 tednov, s katerim so vrednotili antiproliferativni učinek lanreotida.

Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1 na zdravlilo SOMATULINE AUTOGEL v odmerku 120 mg na vsakih 28 dni (n=101) ali placebo (n=103). Randomizacija je bila razslojena glede na zdravljenje pred vključitvijo v študijo in prisotnost/odsotnost napredovanja v izhodišču, kar so ovrednotili na osnovi različice 1.0 kriterijev za vrednotenje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST 1.0; "Response Evaluation Criteria in Solid Tumours") med 3- do 6-mesečnim presejalnim obdobjem.

Bolniki so imeli metastatsko in/ali lokalno napredovalo neoperabilno obliko bolezni s histološko potrjenimi, dobro ali zmerno dobro diferenciranimi tumorji, primarno lokaliziranimi v trebušni slinavki (44,6 % bolnikov), srednjem črevesu (35,8 % bolnikov), zadnjem črevesu (6,9 % bolnikov) ali na drugem/neznanem primarnem mestu (12,7 % bolnikov).

69 % bolnikov z GEP-NET je imelo tumor stopnje 1 (G1), opredeljeno z indeksom proliferacije Ki-67  $\leq 2\%$  (50,5 % celotne populacije bolnikov) ali mitotičnim indeksom  $< 2$  mitoze/10 HPF (18,5 % celotne populacije bolnikov). 30 % bolnikov z GEP-NET je imelo tumorje v spodnji meji stopnje 2

(G2) (opredeljeno z indeksom Ki-67 > 2 % - ≤ 10 %). Pri 1 % bolnikov podatek o stopnji ni bil na voljo. Iz študije so izključili bolnike z GEP-NET G2 z višjim indeksom celične proliferacije (Ki-67 > 10 % - ≤ 20 %) in GEP-neuroendokrinih karcinomi G3 (indeks Ki-67 > 20 %).

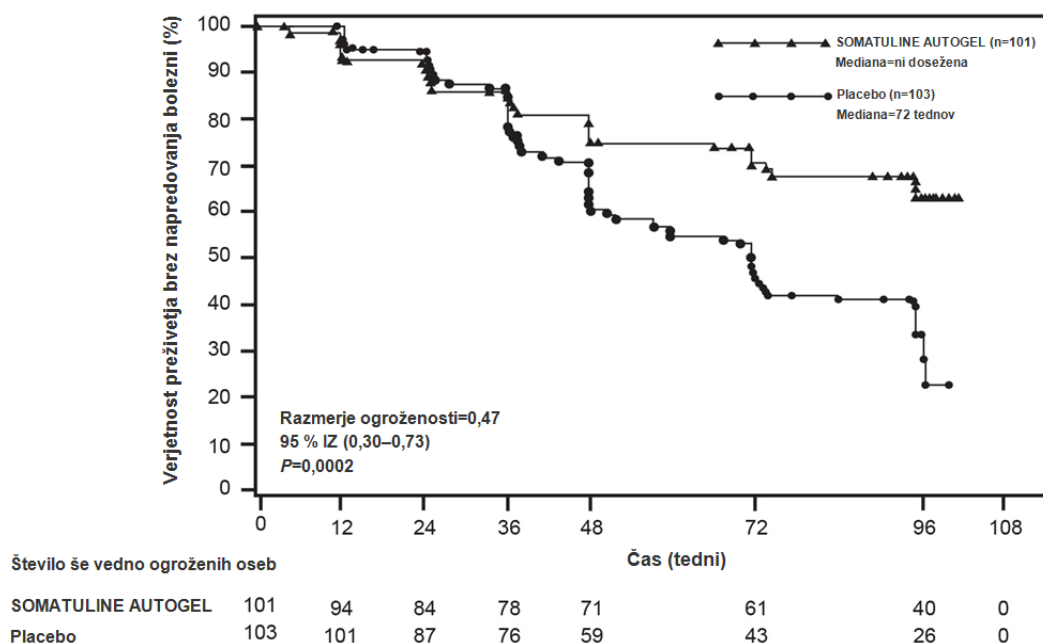
Pri 52,5 % vseh bolnikov je bila obremenjenost jeter s tumorjem ≤ 10 %, pri 14,5 % bolnikov > 10 % in ≤ 25 % ter pri 33 % bolnikov > 25 %.

Primarni opazovani dogodek je bil preživetje brez napredovanja bolezni, kar so vrednotili s časom do napredovanja bolezni po kriterijih RECIST 1.0 ali smrti v 96 tednih po prvi aplikaciji zdravila. Analiza preživetja brez napredovanja bolezni je bila izvedena centralno, z neodvisno radiološko oceno napredovanja bolezni.

Tabela 1: Rezultati učinkovitosti v študiji III. faze

Mediana preživetja brez napredovanja bolezni (tedni)		Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	Zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt	p-vrednost
SOMATULINE AUTOGEL (n=101)	Placebo (n=103)			
> 96 tednov	72,00 tednov (95 % IZ: 48,57; 96,00)	0,470 (0,304; 0,729)	53 %	0,0002

Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni

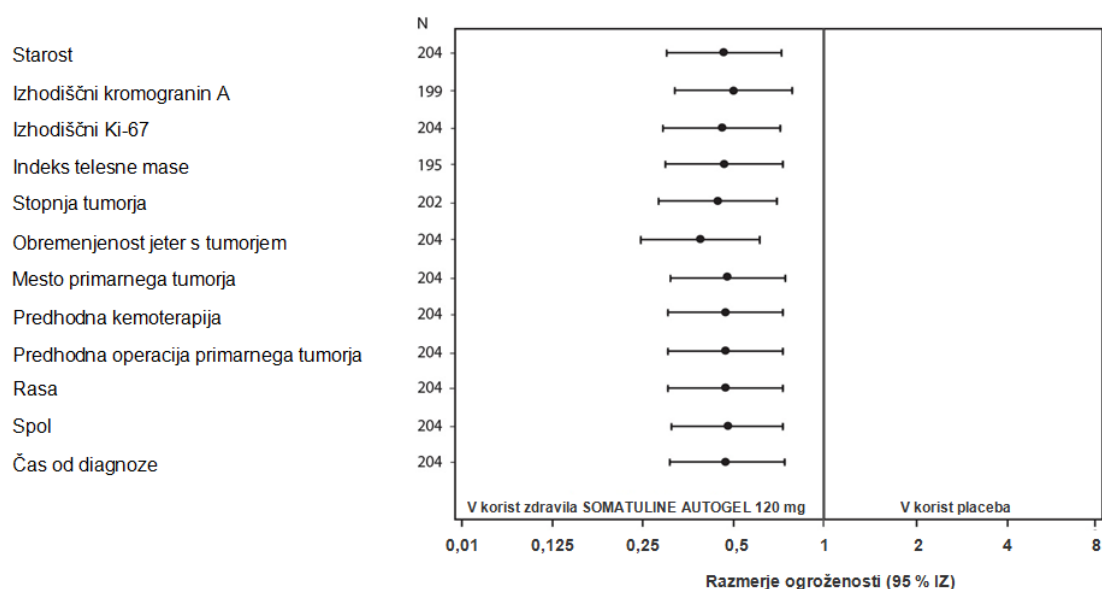


Korist lanreotida pri zmanjšanju tveganja za napredovanje bolezni ali smrt je bila izražena, ne glede na lokacijo primarnega tumorja, obremenjenost jeter s tumorjem, predhodno kemoterapijo, izhodiščno vrednost Ki-67, stopnjo tumorja ali druge vnaprej opredeljene značilnosti, kot prikazuje slika 2.

Klinično pomembno korist zdravljenja z zdravilom SOMATULINE AUTOGEL so opazili tako pri bolnikih s tumorji trebušne slinavke, srednjega črevesa in drugih/neznanih mestih izvora kot v celotni študijski populaciji. Omejeno število bolnikov s tumorji zadnjega črevesa (14/204) otežuje interpretacijo rezultatov za to podskupino bolnikov. Podatki, ki so na voljo, pri teh bolnikih koristi lanreotida ne kažejo.



Slika 2: Rezultati Coxove analize proporcionalnih kovariat tveganja preživetja brez napredovanja bolezni



Opomba: Vsa razmerja ogroženosti so relativna ogroženost za zdravilo SOMATULINE AUTOGEL v primerjavi s placebom. Rezultati za kovariate so pridobljeni iz ločenega Coxovega modela proporcionalnih hazardov glede na zdravljenje, napredovanje v izhodišču, zdravljenje pred vključitvijo v študijo, termini pa so prikazani na vertikalni osi.

V podaljškú študije je s placeba na odprto zdravljenje z zdravilom SOMATULINE AUTOGEL prešlo 45,6 % bolnikov (47/103).

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom SOMATULINE AUTOGEL za vse podskupine pediatrične populacije za indikacijo akromegalija in hipofizni gigantizem (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2). Evropska agencija za zdravila je gastroenteropankreatične nevroendokrine tumorje (z izjemo nevroblastoma, nevroangioblastoma in feokromocitoma) razvrstila na seznam opuščениh indikacij.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Intrinzični farmakokinetični parametri lanreotida po intravenski aplikaciji zdravim prostovoljcem kažejo na omejeno ekstravaskularno porazdelitev, z volumnom porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 16,1 litra. Skupni očistek je bil 23,7 l/h, končni razpolovni čas 1,14 ure, povprečni čas zadrževanja pa 0,68 ure.

V študijah, ki so raziskovale izločanje, se je z urinom izločilo manj kot 5 % lanreotida. V blatu je bilo manj kot 0,5 % lanreotida prisotnega v nespremenjeni obliki, kar kaže, da se ga nekaj izloči z žolčem.

Po globoki podkožni aplikaciji zdravila SOMATULINE AUTOGEL 60 mg, 90 mg in 120 mg, zdravim prostovoljcem, so se koncentracije lanreotida povečevale do povprečne največje serumske koncentracije 4,25 ng/ml (60 mg), 8,39 ng/ml (90 mg) in 6,79 ng/ml (120 mg). Te vrednosti  $C_{max}$  so bile dosežene prvi dan po aplikaciji zdravila po 8 urah (60 mg), 12 urah (90 mg) in 7 urah (120 mg) (mediane vrednosti). Od največjih vrednosti lanreotida v serumu so se koncentracije nato počasi zmanjševale po kinetiki prvega reda s končnim razpolovnim časom izločanja 23,3 dni (60 mg), 27,4 dni (90 mg) in 30,1 dni (120 mg). Štiri tedne po aplikaciji so bile srednje vrednosti lanreotida v serumu 0,9 ng/ml (60 mg), 1,11 ng/ml (90 mg) in 1,69 ng/ml (120 mg). Absolutna biološka uporabnost je bila 73,4 % (60 mg), 69,0 % (90 mg) in 78,4 % (120 mg).

Po globoki podkožni aplikaciji zdravila SOMATULINE AUTOGEL 60 mg, 90 mg in 120 mg bolnikom z akromegalijo, so se koncentracije lanreotida povečevale do povprečne največje serumske koncentracije 1,6 ng/ml (60 mg), 3,5 ng/ml (90 mg) in 3,1 ng/ml (120 mg). Te vrednosti  $C_{max}$  so bile dosežene prvi dan po aplikaciji zdravila po 6 urah (60 mg), 6 urah (90 mg) in 24 urah (120 mg). Od

največjih vrednosti lanreotida v serumu so se koncentracije nato počasi zmanjševale po kinetiki prvega reda. Štiri tedne po aplikaciji so bile srednje vrednosti lanreotida v serumu 0,7 ng/ml (60 mg), 1,0 ng/ml (90 mg) in 1,4 ng/ml (120 mg).

Serumske vrednosti lanreotida v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene v povprečju po 4 aplikacijah na vsake 4 tedne. Pri ponavljajočih se odmerkih, apliciranih na vsake 4 tedne, so bile povprečne vrednosti  $C_{max}$  v stanju dinamičnega ravnovesja 3,8 ng/ml (60 mg), 5,7 ng/ml (90 mg) in 7,7 ng/ml (120 mg), povprečne vrednosti  $C_{min}$  pa 1,8 ng/ml (60 mg), 2,5 ng/ml (90 mg) in 3,8 ng/ml (120 mg). Indeks fluktuacije je bil zmeren in je znašal od 81 do 108 %.

Pri bolnikih z akromegalijo je bil po globoki podkožni aplikaciji zdravila SOMATULINE AUTOGEL 60 mg, 90 mg in 120 mg opažen linearni farmakokinetični profil sproščanja.

Analiza populacijske farmakokinetike pri 290 bolnikih z GEP-NET, ki so se zdravili z zdravilom SOMATULINE AUTOGEL 120 mg, je pokazala hitro začetno sproščanje s povprečnimi vrednostmi  $C_{max}$   $7,49 \pm 7,58$  ng/ml, doseženimi v prvem dnevu po eni injekciji. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene po 5 injekcijah zdravila SOMATULINE AUTOGEL 120 mg na vsakih 28 dni in so se ohranile do zadnjega vrednotenja (do 96 tednov po prvi injekciji). Povprečna vrednost  $C_{max}$  v stanju dinamičnega ravnovesja je znašala  $13,9 \pm 7,44$  ng/ml, najnižja povprečna vrednost v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja pa  $6,56 \pm 1,99$  ng/ml. Povprečni navidezni končni razpolovni čas je znašal  $49,8 \pm 28,0$  dni.

#### Okvara ledvic/jeter

Pri osebah s hudo okvaro ledvic je skupni serumski očistek lanreotida približno 2-krat manjši, razpolovni čas je posledično daljši, vrednost AUC pa večja. Pri osebah z zmerno do hudo okvaro jeter so opazili zmanjšanje očistka (30 %). Pri osebah s katerokoli stopnjo okvare delovanja jeter se poveča volumen porazdelitve in podaljša srednji čas zadrževanja.

Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z GEP-NET, vključno s 165 bolniki z blago (106 bolnikov) in zmerno (59 bolnikov) okvaro ledvic, ki so se zdravili z zdravilom SOMATULINE AUTOGEL, vpliva blage ali zmerne okvare ledvic na očistek lanreotida niso opazili. Pri bolnikih z GEP-NET s hudo okvaro delovanja ledvic študij niso izvedli.

Pri bolnikih z GEP-NET z okvaro delovanja jeter (ocena po Child-Pughu) študij niso izvedli.

Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter začetnega odmerka ni treba prilagajati. Pri teh populacijah bolnikov pričakujemo, da se bodo serumske koncentracije lanreotida gibale v mejah, ki so varne za zdrave osebe.

#### Starostniki

Razpolovni čas in srednji čas zadrževanja sta pri starostnikih daljša kot pri zdravih mladih osebah. Pri starostnikih začetnega odmerka ni treba prilagajati. Pri tej populaciji bolnikov pričakujemo, da se bodo serumske koncentracije lanreotida gibale v mejah, ki so varne za zdrave osebe.

Pri analizi populacijske farmakokinetike pri bolnikih z GEP-NET, vključno s 122 bolniki, starimi od 65 do 85 let, vpliva starosti na očistek in volumen porazdelitve lanreotida niso opazili.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Pri bioloških preskušanjih kancerogenosti pri podganah in miših, pri odmerkih, ki so bili večji od odmerkov pri terapevtski uporabi pri človeku, niso opazili sistemskih neoplastičnih sprememb. Poročali so o večji pojavnosti podkožnih tumorjev na mestu injiciranja, kar je verjetno posledica pogostejšega injiciranja zdravila pri živalih (dnevno) v primerjavi z mesečnim injiciranjem zdravila pri ljudeh. Ta izsledek tako verjetno nima kliničnega pomena.

Pri vrsti *in vitro* ter *in vivo* običajnih testov lanreotid ni imel genotoksičnega potenciala.

Lanreotid ni bil teratogen pri podganah in kuncih. Toksičnost za zarodek/plod so opazili pri podganah (povečane izgube pred ugnezdenjem zarodka) in kuncih (povečane izgube po ugnezdenju zarodka). V študijah razmnoževanja pri brejih podganah, ki so jim dajali 30 mg/kg s podkožno injekcijo vsaka 2 tedna (petkratni odmerek za človeka, na podlagi primerjav telesne površine), se je zmanjšalo preživetje zarodkov/plodov. Študije pri brejih kuncih, ki so jim dajali podkožne injekcije 0,45 mg/kg/dan (dvakratnik terapevtske izpostavljenosti pri človeku pri največjem priporočenem odmerku 120 mg, na podlagi primerjav relativne telesne površine), kažejo zmanjšano preživetje zarodka in povečano število nepravilnosti skeleta/mehkega tkiva zarodka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

voda za injekcije  
ledocet (E260); za uravnavanje pH

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta  
Zdravilo je treba uporabiti takoj po odprtju zaščitnega laminiranega mošnjička.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko zdravilo vzamete iz hladilnika, ga lahko v originalno zaprtem mošnjičku vrnete v hladilnik (temperaturni odstopi se lahko zgodijo največ trikrat) za nadaljnje shranjevanje in kasnejšo uporabo, pod pogojem, da je bilo zdravilo shranjeno pri temperaturi do 40 °C skupno največ 72 ur.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo SOMATULINE AUTOGEL je na voljo v napolnjenih injekcijskih brizgah (polipropilen), opremljenih s samodejnim varovalnim mehanizmom z varovalom bata (brombutilna guma) in z injekcijsko iglo (nerjavno jeklo) prekrito s plastično zaporko.

Vsaka za uporabo pripravljena napolnjena injekcijska brizga je nameščena v plastični podstavek in pakirana v laminiran mošnjiček in kartonsko škatlo.

Škatla z eno napolnjeno injekcijsko brizgo s pritrjeno iglo.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je pripravljena za uporabo.

Zdravilo je namenjeno le za enkratno uporabo. Uporabiti ga morate takoj po odprtju.

Pomembno je, da zdravilo injicirate natančno po navodilih, ki so na voljo v navodilu za uporabo.

Zdravila ne smete uporabiti, če je zaščitna vrečka kakorkoli poškodovana ali odprta.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

IPSEN PHARMA, 65 Quai Georges Gorse, 92100 Boulogne Billancourt, Francija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/02/01444/001-003

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20.12.2002

Datum zadnjega podaljšanja: 16.06.2008

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

23.07.2023