

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Lanreotid Amdipharm 60 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Lanreotid Amdipharm 90 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Lanreotid Amdipharm 120 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

60 mg, 90 mg eller 120 mg lanreotid, (som acetat).

Varje förfylld spruta innehåller en övermättad lösning av lanreotidacetat motsvarande 0,246 mg lanreotidbas/mg lösning, vilket säkerställer en injektionsdos på 60 mg, 90 mg respektive 120 mg lanreotid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Vit till svagt gul halvfast beredning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lanreotid Amdipharm är indicerat för:

- behandling av patienter med akromegali när de cirkulerande nivåerna av tillväxthormon (GH) och/eller insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I) förblir onormala efter kirurgiskt ingrepp och/eller strålbehandling. Lanreotid Amdipharm är också indicerat för patienter som behöver behandlingar före en intervention och för patienter där operation och/eller strålbehandling inte är ett alternativ.
- behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom (se avsnitt 5.1)
- lindring av symtom som åtföljer neuroendokrina tumörer (särskilt karcinoida tumörer).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Akromegali

Rekommenderad startdos är 60 mg till 120 mg som ges var 28:e dag.

Dosen ska anpassas individuellt efter svaret från patienten (som bedöms utifrån en minskning av symtomen och/eller minskning av GH- och/eller IGF-1-nivåer).

Om resultatet av behandlingen är otillfredsställande kan dosen ökas.
Dosen kan ökas om GH-nivåerna är över 2,5 ng/ml.

För GH-nivåer mellan 2,5 ng/ml och 1 ng/ml kan dosen bibehållas om åldersjusterad IGF-1-nivå är normal.

Om fullständig kontroll uppnås (baserat på GH-nivåer under 1 ng/ml, normaliserade IGF-1-nivåer och/eller att symtomen försvinner), kan dosen minskas.

Patienter som är terapeutiskt kontrollerade med somatostatinanaloger kan behandlas med Lanreotid Amdipharm 120 mg var 42:e eller 56:e dag. T.ex. kan patienter som är terapeutiskt kontrollerade med Lanreotid Amdipharm 60 mg administrerat var 28:e dag behandlas med Lanreotid Amdipharm 120 mg var 56:e dag och patienter som terapeutiskt kontrolleras med Lanreotid Amdipharm 90 mg administrerat var 28:e dag, kan behandlas med Lanreotid Amdipharm 120 mg var 42:e dag.

Långtidsövervakning av symtom, GH- och IGF-1-nivåer bör utföras enligt klinisk indikation.

Symtom associerade med neuroendokrina tumörer

Rekommenderad startdos är 60 mg till 120 mg som ges var 28:e dag.

Dosen anpassas sedan efter graden av uppnådd symtomatisk lindring. Den maximala rekommenderade dosen är 120 mg av Lanreotid Amdipharm var 28:e dag.

Patienter som är terapeutiskt kontrollerade med somatostatinanaloger kan behandlas med Lanreotid Amdipharm 120 mg var 42:e eller 56:e dag. T.ex. kan patienter som är terapeutiskt kontrollerade med Lanreotid Amdipharm 60 mg administrerat var 28:e dag behandlas med Lanreotid Amdipharm 120 mg var 56:e dag och patienter som terapeutiskt kontrolleras med Lanreotid Amdipharm 90 mg administrerat var 28:e dag, kan behandlas med Lanreotid Amdipharm 120 mg var 42:e dag. Symtom bör övervakas noggrant när behandlingen ändras till ett utökat dosintervall.

Gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NETs), grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki-67 index upp till 10%), med ursprungslokalisering i midgut, bukspottkörteln eller av okänt ursprung, förutom när ursprunget är i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom.

Den rekommenderade dosen är en injektion av Lanreotid Amdipharm 120 mg administrerad var 28:e dag. Behandlingen med Lanreotid Amdipharm ska fortsätta så länge som det behövs för tumörkontroll.

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

På grund av lanreotids breda terapeutiska intervall, behövs ingen dosjustering för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter

På grund av lanreotids breda terapeutiska intervall, behövs ingen dosjustering för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Lanreotid Amdipharm för barn eller ungdomar har inte fastställts.

Administreringssätt

Lanreotid Amdipharm ges som en djup subkutan injektion i den övre yttre kvadranten av skinkan eller i den övre delen av lårets utsida.

För patienter som får en konstant dos av Lanreotid Amdipharm kan läkemedlet ges, antingen av patienten själv eller av en tränad person, efter lämplig träning av sjukvårdspersonal. Vid egeninjektion ska injektionen ges i övre delen av lårets utsida.

Det är upp till hälso- och sjukvårdspersonal att bestämma om patienten själv eller en tränad person ska administrera läkemedlet.

Oavsett injektionsställe ska huden inte nypas ihop och nålen ska sättas in snabbt med hela sin längd, vinkelrät mot huden.

Injektionsstället ska växlas mellan höger och vänster sida.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot lanreotid, somatostatin eller närbesläktade peptider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Kolelitiasis och komplikationer av kolelitiasis:

Lanreotid kan reducera gallblåsans motilitet och leda till gallstensbildning, varför patienter kan behöva övervakas regelbundet. Vid långtidsbehandling rekommenderas att utföra ett ultraljud av gallblåsan före behandling och var 6:e månad (se avsnitt 4.8). Det har förekommit rapporter efter marknadsföring om gallsten som medfört komplikationer, inklusive kolecystit, kolangit och pankreatit, vilket kräver kolecystektomi hos patienter som tar lanreotid. Vid misstänkt komplikation av kolelitiasis, ska lanreotid avbrytas och lämplig behandling sätts in för att behandla kolelitiasis.

Hyperglykemi och hypoglykemi:

Farmakologiska studier på djur och människa visar att lanreotid, liksom somatostatin och dess analoger, hämmar insulin- och glukagonsekretionen. Därmed kan patienter som behandlas med lanreotid få hypoglykemi eller hyperglykemi. Blodglukosnivån ska kontrolleras när lanreotidbehandlingen påbörjas samt vid dosändring, och eventuell diabetesbehandling bör justeras därefter.

Hypotyroidism:

Viss minskning av sköldkörtelfunktionen har observerats vid lanreotidbehandling av akromegalipatienter, även om klinisk hypotyreos är sällsynt. Sköldkörtelfunktiontester ska göras när det är kliniskt relevant.

Bradykardi:

Hos patienter utan underliggande hjärtproblem kan lanreotid leda till en minskning av hjärtfrekvensen utan att nödvändigtvis nå tröskeln för bradykardi. Sinusbradykardi kan uppstå hos patienter med hjärtsjukdom som är känd redan innan insättande av lanreotid. Försiktighet bör iakttas när behandling med lanreotid påbörjas hos patienter med bradykardi (se avsnitt 4.5).

Pankreasfunktion:

Exokrin pankreasinsufficiens (EPI) har observerats hos vissa patienter som får lanreotidbehandling för gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer. Symtom på EPI kan inkludera steatorré, lös avföring, uppblåsthet och viktnedgång. Screening och lämplig behandling för EPI enligt kliniska riktlinjer bör övervägas hos symtomatiska patienter.

Hypofystumörövervakning:

Hos patienter med akromegali är användning av lanreotid inte skäl för att utesluta patienten från övervakning av hypofystumörens volym.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

De farmakologiska gastrointestinala effekterna av lanreotid kan resultera i en minskning av den intestinala absorptionen av andra läkemedel som ges samtidigt, inklusive ciklosporin. Samtidig behandling med ciklosporin och lanreotid kan minska den relativa biotillgängligheten av ciklosporin och en justering av dosen ciklosporin kan bli nödvändig för att bibehålla de terapeutiska nivåerna.

Interaktion med starkt proteinbundna läkemedel är inte sannolik då lanreotid endast har en måttlig bindningsgrad till serumproteiner.

Ett fåtal publicerade data indikerar att samtidig administrering av somatostatinanaloger och bromokriptin kan öka tillgängligheten av bromokriptin.

Dosjustering av insulin och antidiabetika kan vara nödvändig när Somatulina administreras samtidigt:

Risk för hypoglykemi eller hyperglykemi: Minskat behov av antidiabetisk behandling efter en minskning eller ökning av endogen glukagonutsöndring. Den glykemiska självkontrollen bör stärkas och dosen av antidiabetisk behandling under behandling med lanreotid bör justeras efter behov.

Samtidig administrering av hjärtfrekvenssänkande läkemedel (t.ex. betablockerare) kan förstärka den hjärtfrekvensminskning som normalt ses med lanreotid. Det kan vara nödvändigt att justera dosen av sådana läkemedel om de administreras samtidigt med Lanreotid Amdipharm.

Begränsade publicerade data som finns tillgängliga indikerar att somatostatinanaloger kan minska metabolisk clearance av substanser som metaboliseras av cytokrom-P450-enzym, vilket kan bero på tillväxthormonhämningen. Eftersom det inte kan uteslutas att lanreotid kan ha denna effekt ska andra läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 och som har ett lågt terapeutiskt index (t.ex. kinidin, terfenadin) användas med försiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns en begränsad mängd data (mindre än 300 graviditetsutfall) från användning av lanreotid hos gravida kvinnor.

Reproduktionstoxicitet har setts i djurförsök, men det finns inga tecken på teratogena effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är inte känd.

Som en försiktighetsåtgärd bör lanreotid inte användas till gravida kvinnor.

Amning

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i modersmjölk.

En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas.

Lanreotid Amdipharm ska inte användas under amning.

Fertilitet

Nedsatt fertilitet orsakad av hämning av GH-utsöndring observerades hos honråttor vid doser som översteg terapeutiska doser hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lanreotid Amdipharm har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Inga studier om effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

Yrsel har dock rapporterats för Lanreotid Amdipharm (se avsnitt 4.8). Om en patient drabbas bör han/hon inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som rapporterats av patienter med akromegali och GEP-NET och som behandlats med lanreotid i kliniska studier finns listade under motsvarande kroppsorgansystem enligt följande klassificering:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De vanligaste förväntade biverkningarna vid behandling med lanreotid är gastrointestinala besvär (vanligast rapporterade är diarré och buksmärter, oftast lindriga eller måttliga och övergående), kolelitiasis (ofta asymtomatisk) och reaktion vid injektionsstället (smärta, knutor och förhårdnader).

Biverkningsprofilen är likartad för alla indikationer.

Organklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $> 1/100$)	Erfarenhet av säkerhet efter marknadsföring (ingen känd frekvens)
Infektioner och infestationer				Abscess vid injektionsstället
Immunsystemet				Allergiska reaktioner (inklusive angioödem, anafylaxi, överkänslighet)
Metabolism och nutrition		Hypoglykemi, minskad aptit**, hyperglykemi, diabetes mellitus		
Psykiatriska tillstånd			Insomnia*	
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, huvudvärk, letargi**		
Hjärtat		Sinusbradykardi		
Blodkärl			Flush*	
Magtarmkanalen	Diarré, lös avföring*, buksmärta	Illamående, kräkningar, förstoppning, gasbildning, bukspänning, obehagskänsla i buken, dyspepsi, steatorré**	Missfärgad avföring*	Exokrin pankreasinsufficiens, pankreatit
Lever och gallvägar	Kolelitiasis	Gallgångsdilatation*		Kolecystit, kolangit
Hud och subkutan vävnad		Alopeci, hypotrikos*		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskuloskeletal smärta**, myalgi**		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni, trötthet, reaktion vid injektionsstället (smärta, svullnad, förhårdnad, knöl, klåda)		
Undersökningar och provtagningar		Förhöjt ALAT*, onormalt ASAT*, onormalt ALAT*, förhöjt bilirubin i blodet*, förhöjt blodglukos*, förhöjt glykosylerat hemoglobin*,	Förhöjt ASAT*, förhöjt alkaliskt fostafas i blodet*, onormalt bilirubin i blodet*, minskad mängd natrium i blodet*	

		viktninskning, minskad mängd pankreasenzymer**		
--	--	---	--	--

* baserat på poolade studier utförda på patienter med akromegali

** baserat på poolade studier utförda på patienter med GEP-NET

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 till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid överdosering ska symtomatisk behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofys- och hypotalamushormoner samt analoger; somatostatin och analoger, ATC-kod: H01C B03

Verkningsmekanism

Lanreotid är en oktapeptidanalogue till naturligt somatostatin. Liksom somatostatin hämmar lanreotid ett flertal endokrina, neuroendokrina, exokrina och parakrina funktioner. Lanreotid har hög bindningsaffinitet till de humana somatostatinreceptorerna (SSTR) 2 och 5 och minskad bindningsaffinitet för humana SSTR 1, 3 och 4. Aktiviteten vid humana SSTR 2 och 5 anses vara den primära mekanismen för hämning av tillväxthormon. Lanreotid är mer aktiv än naturligt somatostatin och uppvisar en längre verkningsstid.

Lanreotid har liksom somatostatin en allmän exokrin antisekretorisk verkan. Det hämmar den basala utsöndringen av motilin, matsmältningshämmande peptid och pankreaspolypeptid, men har ingen signifikant effekt på fastande sekretin eller gastrinutsöndring. Utöver detta minskar lanreotid även plasmanivåerna av kromogranin A och 5-HIAA (5-hydroxiindolättiksyra) i urinen hos GEP-NET-patienter med förhöjda nivåer av dessa tumörmarkörer. Lanreotid hämmar markant måltidsinducerad ökning av övre tarmkårets arteriella blodflöde och det portalvenösa blodflödet. Lanreotid reducerar signifikant prostaglandin E1-stimulerad tarmsekretion av vatten, natrium, kalium och klorid. Lanreotid reducerar prolaktinnivåer hos långtidsbehandlade patienter med akromegali.

Lanreotid kan minska tumörvolymen hos patienter med akromegali.

I en öppen okontrollerad studie administrerades lanreotid 120 mg var 28:e dag i 48 veckor till 90 tidigare obehandlade akromegalipatienter som diagnostiserats med hypofysmakroadenom. Patienter som förväntades kräva kirurgi eller strålbehandling av hypofysen under studieperioden exkluderades ur studien.

En tumörvolymminskning på $\geq 20\%$ observerades hos 56/89 patienter (63 % 95 % KI: 52-73 %) vid vecka 48 även om svarsfrekvensen inte nådde statistisk signifikans.

Vid vecka 48 var den genomsnittliga procentuella minskningen av tumörvolymen 26,8 %.

Vid vecka 48 var tillväxthormonnivåerna lägre än 2,5 ug/l i 77,8 % av patienterna och IGF-1 nivåerna normaliserades hos 50 % av patienterna. Normaliserade IGF-1-nivåer i kombination med tillväxthormonnivåer under 2,5 ug/l observerades hos 43,5 % av patienterna.

De flesta patienter rapporterade en tydlig lindring av akromegalisymtom såsom huvudvärk (38,7 %) trötthet (56,5 %), kraftiga svettningar (66,1 %), artralgi (59,7 %) och svullnad i mjukvävnad (66,1 %). Både tidig och ihållande minskning av tumörsvolymen som tillväxthormon och IGF-1-nivåer observerades från vecka 12 och framåt och bibehölls i 48 veckor.

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, fas III multicenterstudie som pågick under en bestämd tid på 96 veckor, undersöktes den antiproliferativa effekten av lanreotid hos patienter med gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer.

Patienter randomiserades i förhållandet 1:1 för att antingen få lanreotid 120 mg var 28:e dag (n = 101) eller placebo (n = 103). Randomiseringen stratifierades för tidigare behandling vid studiens start och om patienten progredierat eller ej vid baslinjen mätt med RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), under en 3 till 6 månaders screening fas.

Patienterna hade metastaserande och/eller lokalt avancerad inoperabel sjukdom med histologiskt bekräftad väl eller måttligt differentierad tumör främst lokaliserad i pankreas (44,6 % patienter), midgut (35,8 %), hindgut (6,9 %) eller med annan/okänd primär lokalisering (12,7 %).

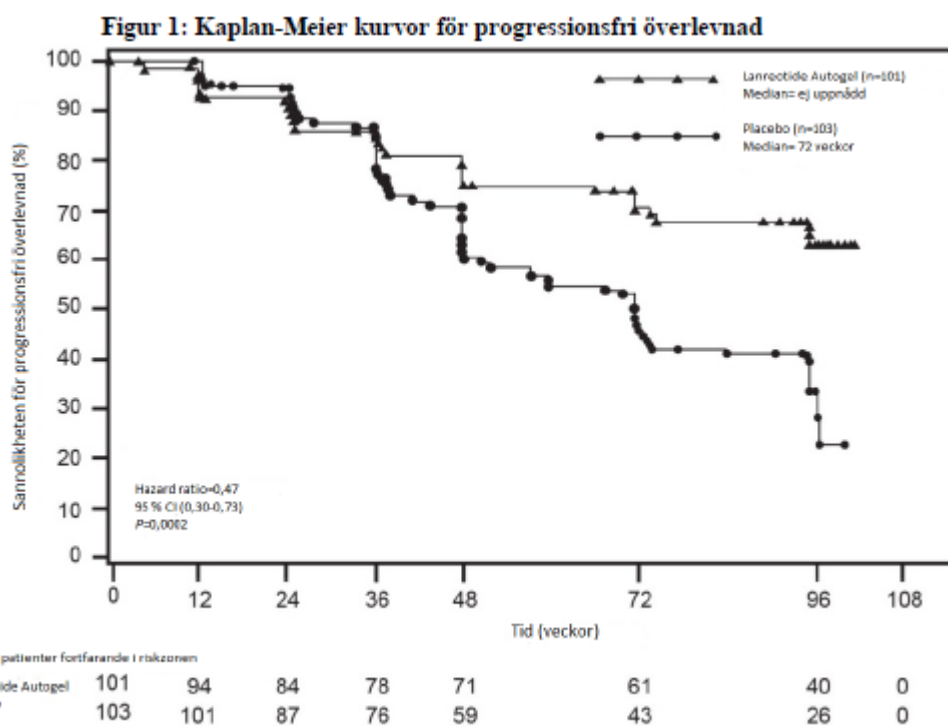
69 % av patienterna med GEP-NET hade tumörgrad 1 (G1), definierad antingen av proliferationsindex $Ki67 \leq 2\%$ (50,5 % av den totala patientpopulationen) eller ett mitotiskt index < 2 mitoser/10 HPF (18,5 % av den totala patientpopulationen) och 30 % av patienterna med GEP-NET hade tumörer i det lägre intervallet av grad 2 (G2) (definierad som ett Ki67-värde $> 2\% - \leq 10\%$). För 1 % av patienterna fanns ingen information om grad. Studien exkluderade patienter med GEP-NET G2 med högre cellulär proliferationsvärde ($Ki67 > 10\% - \leq 20\%$) och GEP neuroendokrina karcinom G3 ($Ki67\text{-index} > 20\%$).

Sammantaget hade 52,5 % av patienterna en tumörbörda i levern $\leq 10\%$, 14,5 % hade en tumörbörda i levern > 10 och $\leq 25\%$ och 33 % hade en tumörbörda i levern $> 25\%$.

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS), mätt som tid till antingen sjukdomsprogression enligt RECIST 1.0 eller död inom 96 veckor efter första administrering. PFS-analysen gjordes med en oberoende central granskning av röntgenbilder för bedömning av progression.

Tabell 1: Resultat för effekt i fas III-studien

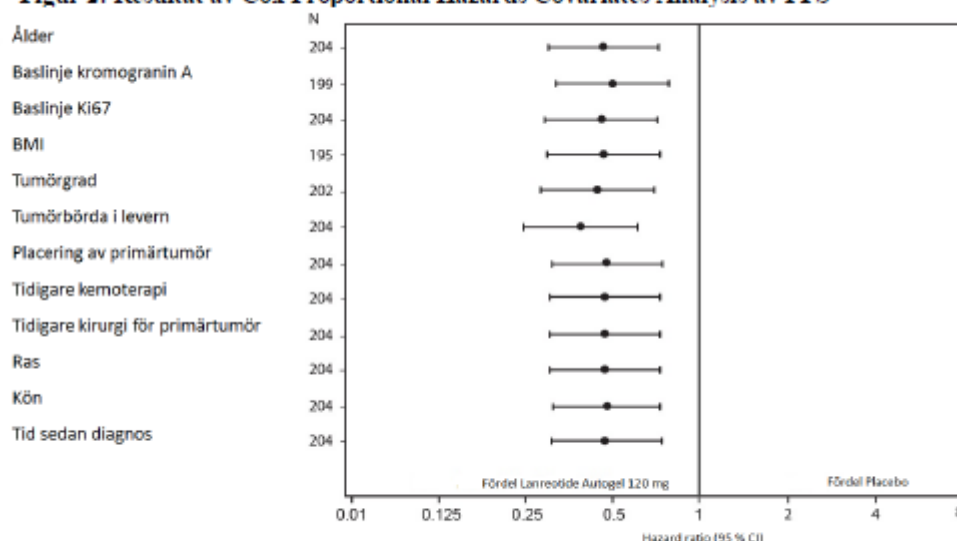
Mediantid för progressionsfri överlevnad (veckor)		Hazard ratio (95 % KI)	Minskning i risk för progression eller död	p-värde
Lanreotid (n = 101)	Placebo (n = 103)			



Den gynnsamma effekten av lanreotid för att minska risken för progression eller död var konsekvent oberoende lokalisering av primärtumör, tumörbörda i levern, tidigare kemoterapi, baslinjen för Ki67, tumörgrad eller andra redan specificerade egenskaper som visas i figur 2.

I den totala studiepopulationen observerades kliniskt relevant fördel med lanreotidbehandling hos patienter med primärtumörer i pankreas och midgut samt tumörer av annan/okänd lokalisering. Det begränsade antalet patienter med tumörer i hindut (14/204) bidrog till svårigheter att tolka resultaten i denna subgrupp. Tillgängliga data tyder inte på någon fördel med lanreotid hos dessa patienter.

Figur 2: Resultat av Cox Proportional Hazards Covariates Analysis av PFS



OBS. Samtliga HR är relativa för lanreotide jämfört med placebo. Resultaten för kovariaterna är här ledda från en separat proportionell Cox HR modell med avseende på behandling, progression vid baseline, föregående behandling och vid inklusion samt för termerna angivna på den vertikala skalan.

Crossover från placebo till lanreotidbehandling förekom i hos 45,6 % (47/103) av patienterna i den öppna förlängningsstudien.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller lanreotid för alla grupper av den pediatrika populationen för akromegali och hypofysär gigantism (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2). Den Europeiska läkemedelsmyndigheten har placerat gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (utan från neuroblastom, neuroanglioblastom och feokromocytom) på undantagslistan.

5.2 Farmakinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering till friska försökspersoner visade lanreotids inre farmakokinetiska parametrar begränsad extravaskulär distribution med en steady-state distributionsvolym på 16,1 liter. Totalt clearance var 23,7 l/timme, terminal halveringstid var 1,14 timmar och medelresidenstiden var 0,68 timmar.

I studier som utvärderade utsöndring, utsöndrades mindre än 5 % av lanreotid i urinen och mindre än 0,5 % återfanns oförändrad i faeces, vilket tyder på viss utsöndring via galla.

Efter djup subkutan administrering av lanreotid 60 mg, 90 mg och 120 mg till friska frivilliga ökade lanreotidkoncentrationen för att uppnå en genomsnittlig maximal serumkoncentration på 4,25, 8,39 respektive 6,79 ng/ml. Dessa värden av C_{max} uppnås under den första dagen efter en administreringstid på 8, 12 respektive 7 timmar (medianvärden). Från den högsta nivån minskar koncentrationen av lanreotid i serum långsamt enligt en första ordningens kinetik med en terminal halveringstid på 23,3, 27,4 respektive 30,1 dagar. 4 veckor efter administreringen var genomsnittliga lanreotidnivåer i serum 0,9, 1,11 respektive 1,69 ng/ml. Absolut biotillgänglighet var 73,4, 69,0 respektive 78,4 %.

Efter djup subkutan administrering av lanreotid 60 mg, 90 mg och 120 mg till patienter med akromegali ökade lanreotidkoncentrationen för att uppnå en genomsnittlig maximal serumkoncentration på 1,6, 3,5 respektive 3,1 ng/ml. Dessa C_{max} -värden uppnås under den första dagen efter en administreringstid på 6, 6 respektive 24 timmar. Från den högsta nivån minskar koncentrationen av lanreotid i serum långsamt enligt en första ordningens kinetik och 4 veckor efter administreringen var genomsnittliga lanreotidnivåer i serum 0,7, 1,0 respektive 1,4 ng/ml.

Steady state-nivåer av lanreotid i serum uppnåddes i genomsnitt efter 4 injektioner var 4:e vecka. Efter upprepade dosering var 4:e vecka var de genomsnittliga C_{max} -värdena vid steady state 3,8, 5,7 och 7,7 ng/ml för 60, 90 respektive 120 mg och de genomsnittliga C_{min} -värdena som erhålls är 1,8, 2,5 och 3,8 ng/ml. Fluktuationsindexet för topp/dalvärden var måttligt, varierande från 81 till 108 %.

Linjär farmakokinetisk frisättningsprofil sågs efter djup subkutan administrering av lanreotid 60, 90 och 120 mg hos patienter med akromegali.

I en populationsfarmakokinetisk analys med 290 GEP-NET-patienter som fick lanreotid 120 mg, sågs initialt en snabb frisättning, genomsnittligt C_{max} på $7,49 \pm 7,58$ ng/ml uppnåddes inom den första dagen efter en enda injektion. Steady state-koncentrationer uppnåddes efter 5 injektioner med lanreotid 120 mg var 28:e dag och varade fram till den sista uppmätningen (upp till 96 veckor efter den första injektionen). Vid steady state var genomsnittligt C_{max} $13,9 \pm 7,44$ ng/ml och de genomsnittliga lägsta värdena $6,56 \pm 1,99$ ng/ml. Den genomsnittliga skenbara terminala halveringstiden var $49,8 \pm 28,0$ dagar.

Nedsatt njur-/leverfunktion

Personer med gravt nedsatt njurfunktion visar en cirka 2-faldig minskning i total serumclearance för lanreotid och därmed en ökning av halveringstiden och AUC. Hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion, observerades en minskning av clearance (30 %). Distributionsvolym och medelresidenstid ökade hos personer med alla grader av leverinsufficiens.

Ingen påverkan på clearance för lanreotid i den populationsfarmakokinetiska analysen av GEP-NET-patienter, däribland 165 patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (106 respektive 59) som behandlades med lanreotid. GEP-NET-patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion har inte studerats.

Inga GEP-NET- patienter med nedsatt leverfunktion (enligt Child-Pugh score) studerades.

Det är inte nödvändigt att ändra startdos för patienter med njur-eller leverfunktion, eftersom serumkoncentrationer av lanreotid hos dessa populationer förväntas vara väl inom intervallet för serumkoncentrationer som tolereras väl hos friska personer.

Äldre patienter

Äldre personer visar en ökning av halveringstid och medelresistebtid jämfört med friska yngre personer. Det är inte nödvändigt att ändra startdosen för äldre patienter eftersom serumkoncentrationer för lanreotid i denna population förväntas vara väl inom intervallet för serumkoncentrationer som tolereras väl hos friska personer.

I en populationsfarmakokinetisk analys av 122 GEP-NET-patienter i åldern 65 till 85 år, observerades att åldern inte hade någon inverkan på vare sig clearance eller distributionsvolym av lanreotid.

5.3 Prekliniska säkerhetsdata

I icke-kliniska studier sågs effekter endast vid exponeringar som ansågs vara avsevärt högre än den maximala exponeringen för människa, vilket indikerar att relevans för klinisk användning är liten.

I studier som undersöker risk för cancerutveckling utförda på råttor och möss, har inga systematiska neoplastiska förändringar observerats vid doser som överstiger de som uppnås hos människa vid terapeutiska doser. Ökad förekomst av subkutana tumörer observerades vid injektionsstället, sannolikt beroende av den ökade dosfrekvensen hos djur (dagligen) jämfört med månatlig dosering hos människor och kan därför inte anses vara klinisk relevans.

I standardtester *in vitro* och *in vivo*, visade lanreotid inte någon genotoxisk risk.

Lanreotid var inte teratogent hos råttor och kaniner. Embryo-/fostertoxicitet observerades hos råttor (ökad förlust före implantation) och hos kanin (ökad förlust efter implantation). Reproduktionsstudier på gravida råttor som gavs 30 mg/kg genom subkutan injektion varannan vecka (fem gånger den mänskliga dosen, baserat på jämförelser av kroppsytan) resulterade i minskad embryo-/fosteröverlevnad. Studier på dräktiga kaniner som fått subkutana injektioner på 0,45 mg/kg/dag (dubbla den humana terapeutiska exponeringen vid den maximala rekommenderade dosen på 120 mg, baserat på jämförelser av relativ kroppsytan) visar minskad fosteröverlevnad och ökad fostrets skelett-/mjukdelssavvikelse.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

Ättiksyra, koncentrerad (för pH-justering).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter att skyddspåsen av aluminium har öppnats ska läkemedlet användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp mellan 2 °C och 8 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedlet kan, förutsatt att det har förvarats i den förseglade skyddspåsen vid en maximal temperatur på 40 °C i upp till totalt 24 timmar, återställas i kylskåp (antalet temperaturfluktuationer får inte överstiga tre) för fortsatt förvaring och användas vid ett senare tillfälle.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Lanreotid Amdipharm tillhandahålls i en förfylld spruta (av polypropen, försluten med en propp av termoplastisk elastomergummi och förseglad med ett lock av polypropen). Sprutan ligger i ett plasttråg förseglat i en aluminiumpåse tillsammans med en separat förpackad automatiskt stickskyddande nål för engångsbruk. Båda artiklarna är samförpackade i en kartong.

Kartong med en 0,5 ml spruta och en nål (1,2 mm × 20 mm) med automatiskt nålskydd i samma förpackning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Injektionsvätskan i den förfyllda sprutan är färdig att användas.

För omedelbar användning och engångsbruk efter första öppnande. Använd inte om påsen är skadad eller tidigare öppnad.

Det är viktigt att läkemedlet injiceras exakt enligt anvisningarna i bipacksedeln.

Den använda injektionssprutan ska kasseras i avsedd behållare för vassa föremål.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Amdipharm Limited
Unit 17
Northwood House
Northwood Crescent
Northwood
Dublin 9
D09 V504
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60 mg: 63536
90 mg: 63537
120 mg: 63538

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-07-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-01