

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Vit till svagt gul halvfast beredning med ett pH på 5,5-6,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lanreotid Zentiva är indicerat för:

- långtidsbehandling av patienter med akromegali när de cirkulerande nivåer av tillväxthormon (GH) och/eller insulinliknande tillväxtfaktor-1 (IGF-1) förblir onormala efter operation och/eller strålbehandling eller hos patienter som på annat sätt behöver medicinsk behandling. Målet med behandling vid akromegali är att minska GH- och IGF-1 nivåerna och där det är möjligt att normalisera dessa värden.
- Lindring av symtom associerade med akromegali.
- behandling av grad 1 och en delmängd av grad 2 (Ki67-index upp till 10%) gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET) av midgut-, pankreas- eller okänt ursprung där hindgutursprung har uteslutits, hos vuxna patienter med lokalt inoperabel avancerad eller metastaserande sjukdom (se avsnitt 5.1).
- Lindring av symtom associerade med neuroendokrina (karcinoida) tumörer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Akromegali

Den rekommenderade initiala engångsdosen är 60–120 mg som ges var 28:e dag.

Därefter ska dosen anpassas individuellt efter svaret från patienten (som bedöms av en minskning av symtom och/eller en minskning av GH- och/eller IGF-1-nivåer).

Om det önskade svaret inte uppnås, 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 erhålls (baserat på GH-nivåerna under 1 ng/ml, normaliserade IGF-1 nivåer

och/eller symtombortfall) kan dosen minskas.

Patienter som är väl kontrollerade med en somatostatinanalog kan behandlas med Lanreotid Zentiva 120 mg var 42:a eller 56:e dag. Till exempel patienter som är väl kontrollerade med Lanreotid Zentiva 60 mg injicerat var 28:e dag, kan behandlas med Lanreotid Zentiva 120 mg var 56:e dag och patienter som är väl kontrollerade med Lanreotid Zentiva 90 mg injicerat var 28:e dag, kan behandlas med Lanreotid Zentiva 120 mg var 42:a dag.

Långtidsuppföljning av symtom samt GH- och IGF-1-nivåer ska utföras som klinisk praxis.

Behandling av symtom i samband med neuroendokrina tumörer

Den rekommenderade initiala dosen är 60–120 mg som ges var 28:e dag.

Därefter ska dosen justeras individuellt enligt symtomlindring.

Rekommenderad maximal dos är 120 mg Lanreotid Zentiva var 28:e dag.

Patienter som är väl kontrollerade med en somatostatinanalog kan behandlas med Lanreotid Zentiva 120 mg var 42:a eller 56:e dag. Till exempel patienter som är väl kontrollerade med Lanreotid Zentiva 60 mg injicerat var 28:e dag, kan behandlas med Lanreotid Zentiva 120 mg var 56:e dag och patienter som är väl kontrollerade med Lanreotid Zentiva 90 mg injicerat var 28:e dag, kan behandlas med Lanreotid Zentiva 120 mg var 42:a dag. Tät uppföljning av symtom behövs då behandlingen byts till det förlängda doseringsintervallet.

Gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki-67-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.

Den rekommenderade dosen är en injektion Lanreotid Zentiva 120 mg som administreras var 28:e dag. Behandlingen med Lanreotid Zentiva bör fortsätta så länge som det är nödvändigt för tumörkontroll.

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

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

Äldre patienter

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Lanreotid Zentiva för barn och ungdomar har inte fastställts.

Administreringssätt

Lanreotid Zentiva ska injiceras som djup subkutan injektion i den övre yttre kvadranten av skinkan eller i det övre yttre låret.

Till patienter som får en konstant dos av Lanreotid Zentiva kan produkten ges, efter lämplig träning av sjukvårdspersonal, antingen av patienten själv eller av en tränad person. Vid självinjektion ges injektionen i det övre yttre låret.

Det är upp till läkaren att bestämma om patienten själv eller en tränad person ska administrera produkten.

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

Injektionsstället ska växla mellan den högra och vänstra sidan.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, 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 bildning av gallsten. Därför ska patienter periodvis övervakas. Det rekommenderas att under långvarig behandling utföra en ekografi av gallblåsan före behandlingen och var 6:e månad (se avsnitt 4.8).

Gallsten som resulterade i komplikationer, inklusive kolecystit, kolangit och pankreatit, vilket krävde kolecystektomi hos patienter som tar lanreotid har rapporterats efter marknadsintroduktion. Om komplikationer av kolelitiasis misstänks, avbryt behandling med lanreotid och behandla kolelitiasis på lämpligt sätt.

Hyperglykemi och hypoglykemi

Farmakologiska undersökningar på djur och människa visar att lanreotid, liksom somatostatin och dess analoger inhiberar insulin- och glukagonsekretionen. Sålunda kan patienter som behandlas med lanreotid få hypoglykemi eller hyperglykemi. Blodsockernivån ska kontrolleras när lanreotidbehandlingen är påbörjad eller om dosen ändras och eventuell diabetesbehandling ska justeras därefter.

Hypotyreos

Viss minskning av sköldkörtelfunktionen har observerats vid lanreotidbehandling av akromegalipatienter, även om klinisk hypotyreos är sällsynt. Kontroll av sköldkörtelfunktionen rekommenderas om kliniskt relevant.

Bradykardi

Lanreotid kan leda till minskad hjärtfrekvens utan att nödvändigtvis nå tröskeln för bradykardi hos patienter utan underliggande hjärtproblem. Sinusbradykardi kan uppstå hos patienter med hjärtsjukdom som är känd redan innan insättande av lanreotid. Försiktighet ska iakttas vid start av lanreotidbehandling 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, uppblåst buk och viktnedgång. Screening och lämplig behandling för EPI enligt kliniska riktlinjer bör övervägas hos symtomatiska patienter.

Övervakning av hypofystumör

Hos patienter med akromegali är användning av lanreotid inte undantagen från övervakning av hypofystumörens volym.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den farmakologiska gastrointestinala effekten hos lanreotid kan resultera i en reduktion av den intestinala absorptionen av andra läkemedel som ges samtidigt inklusive cyklosporin. Samtidig behandling med cyklosporin och lanreotid kan minska den relativa biotillgängligheten av cyklosporin och en justering av cyklosporindosen 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 plasmaproteiner.

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

Dosjustering av insulin och antidiabetika kan vara nödvändigt när Lanreotid Zentiva administreras samtidigt:

Risk för hypoglykemi eller hyperglykemi: minskat behov av antidiabetisk behandling efter minskning eller ökning av endogen glukagonutsöndring. Självmonitorering av glukos måste förstärkas och doseringen av antidiabetisk behandling under behandling med lanreotid bör anpassas efter behov.

Samtidig administrering av hjärtfrekvenssänkande läkemedel (t.ex. betablockerare) kan förstärka den lindriga hjärtfrekvensminskning som normalt ses med lanreotid. Dosjustering av sådan medicinering kan bli nödvändig.

De fåtal publicerade data som finns tillgängliga indikerar att somatostatinanaloger kan minska metabolisk clearance av substanser som metaboliseras av cytokrom-P450-enzym, vilket kan vara orsakat av minskningen av tillväxthormon. Då det inte kan uteslutas att lanreotid kan ha denna effekt, ska andra läkemedel som metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 och som har lågt terapeutiskt index (t.ex. quinidin, terfenadin) därför användas med försiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet men inga tecken på teratogena effekter (se avsnitt 5.3).

Den potentiella risken för människor är okänd.

Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att användning av lanreotid under graviditeten undviks.

Amning

Det är okänt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarn kan inte uteslutas. Lanreotid Zentiva ska inte användas under amning.

Fertilitet

Nedsatt fertilitet observerades hos råtthonor på grund av inhibering av GH-utsöndring vid doser som översteg terapeutiska doser hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lanreotid Zentiva 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 rapporterats för Lanreotid Zentiva (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 som lidit av 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 förknippade med magtarmkanalen (de vanligast rapporterade är diarré och magsmärtor, vanligtvis milda till moderata och övergående), gallstenssjukdom (ofta asymtomatiskt) och reaktioner på injektionsstället (smärta, knuta och förhårdnad).

Biverkningsprofilen är liknande för alla indikationer.

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1.000 til <1/100)	Erfarenheter av patientsäkerhet efter marknadsföring (ingen känd frekvens)
<i>Immunsystemet</i>				Allergiska reaktioner (inklusive angioödem, anafylaxi, överkänslighet)
<i>Metabolism och nutrition</i>		Hypoglykemi, minskad aptit**, hyperglykemi, diabetes mellitus		
<i>Psykiska störningar</i>			Insomnia*	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Yrsel, huvudvärk, letargi**		
<i>Hjärtat</i>		Sinusbradykardi*		
<i>Blodkärll</i>			Flusher*	
<i>Magtarmkanalen</i>	Diarré, lös avföring*, buksmärta	Illamående, kräkningar, förstoppning, gasbildning, bukspänning, obehagskänsla i buken*, dyspepsi, steatorré**	Missfärgad avföring*	Exokrin pankreasinsufficiens, pankreatit
<i>Lever och gallvägar</i>	Gallstenssjukdom	Gallgångsdilatation*		Kolecystit, kolangit
<i>Muskuloskeletalsystemet och bindväv</i>		Muskuloskeletalsmärta**, myalgi**		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Alopeci, hypotrikos*		
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		Asteni, trötthet, reaktion på injektionsstället (smärta, knöl, förhårdnad, klåda)		Böld vid injektionsstället
<i>Undersökningar</i>		Ökat ALAT*, onormal ASAT*, onormal ALAT*, ökat bilirubin i blodet*, ökad glukos i blodet*, ökad glykosylhemoglobin*, viktminskning, minskning av pankreasenzymer**	Ökat ASAT*, ökad alkalinfosfatase i blodet*, onormal bilirubin i blodet*, minskat natrium i blodet*	

*baserat på ett antal studier som gjorts hos akromegalipatienter

**baserat på ett antal studier som gjorts hos patienter med GEP-NETs

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

4.9 Överdoser

Vid eventuell överdosering ges symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofys- och hypotalamushormoner samt analoger, somatostatin och analoger, ATC-kod: H01CB03.

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 dess verkningsstid är längre.

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 den 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 portal venösa blodflödet. Lanreotid reducerar signifikant prostaglandin E1-stimulerad tarmsekretion av vatten, natrium, kalium och klorid i tomtarmen (jejunum). Lanreotid reducerar prolaktinnivåerna hos långtidsbehandlade patienter med akromegali.

Hos patienter med akromegali kan lanreotid minska tumörvävnadens volym.

I en öppen okontrollerad studie administrerades lanreotid 120 mg var 28:e dag under 48 veckor till 90 tidigare obehandlade akromegalipatienter som diagnostiserats med hypofysmakroadenom och som inte skulle genomgå kirurgi eller strålbehandling.

Även om svarsfrekvensen inte nådde statistisk signifikans observerades en minskning av tumörvävnaden på $\geq 20\%$ hos 56/89 patienter (63 %, 95 % KI: 52 % – 73 %) vid vecka 48. Vid vecka 48 var den genomsnittliga procentuella minskningen av tumörvävnaden 26,8 %.

Vid vecka 48 var GH-nivåerna lägre än 2,5 µg/l hos 77,8 % av patienterna, och IGF-1-nivåerna normaliserades hos 50 % av patienterna. Normaliserade IGF-1 nivåer i kombination med GH-nivåer

under 2,5 µg/l observerades hos 43,5 % av patienterna.

De flesta patienter rapporterade en tydlig lindring av akromegalisymtom, såsom huvudvärk (38,7 %), trötthet (56,5 %), överdriven svettning (66,1 %), artralgi (59,7 %) och mjukdelssvullnad (66,1 %).

Både tidig och ihållande minskning av tumörvolymen samt GH- och IGF-1-nivåer observerades från vecka 12 och bibehölls under 48 veckor.

I en randomiserad, dubbelblind, multicenter, placebokontrollerad fas III-studie av lanreotid som pågick under en 96-veckorsperiod, undersöktes den antiproliferativa effekten av lanreotid hos patienter med gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer. Studiens längd definierades på förhand. Patienterna 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 3–6 månaders screeningsfas.

Patienterna hade metastaserad 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), som antingen definieras av ett proliferationsindex Ki-67 ≤ 2 % (50,5 % av den totala patientpopulationen) eller ett mitotiskt index < 2 mitoser/10 HPF (18,5 % av totala patientpopulationen) och 30 % av patienterna med GEP-NET hade tumörer i det lägre intervallet av grad 2 (G2) (definieras av en Ki-67-värde > 2 % - ≤ 10 %). För 1 % av patienterna fanns ingen information om grad. Studien exkluderade patienter med GEP-NET G2 med högre cellulär proliferationsvärde (Ki-67-index > 10 % - ≤ 20 %) och GEP neuroendokrina karcinom G3 (Ki-67-index > 20 %).

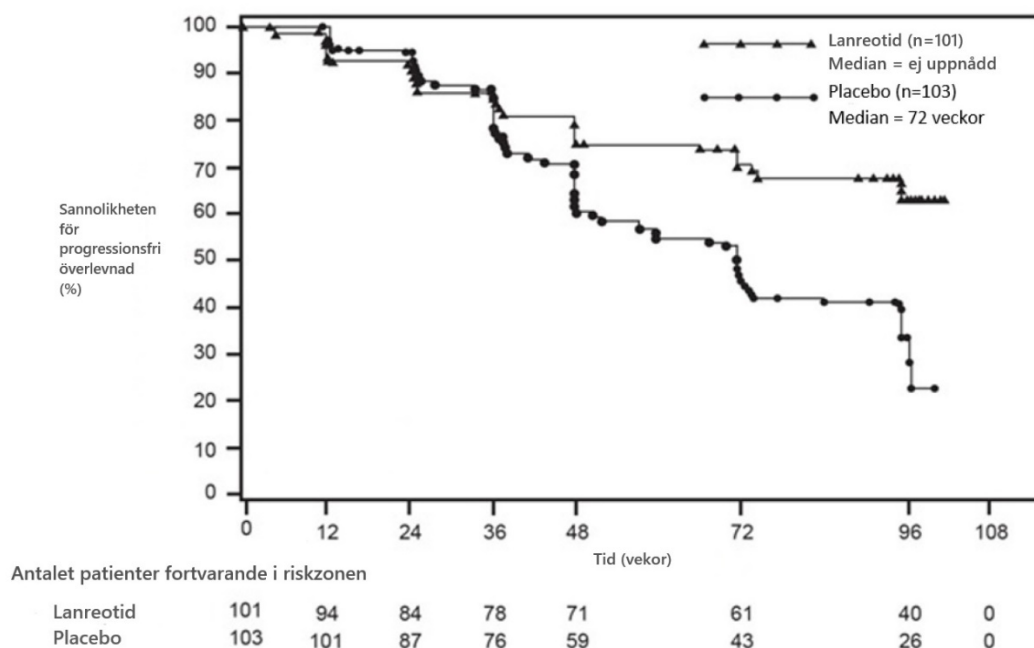
Sammantaget hade 52,5 % av patienterna en tumörbörda i levern ≤ 10 %, 14,5 % hade en tumörbörda i levern > 10 - ≤ 25 % och 33 % hade en tumörbörda i levern > 25 %.

Den primära endpointen var progressionsfri överlevnad (PFS), mätt som tid till antingen sjukdomsprogression med RECIST 1.0 eller död inom 96 veckor efter första administreringen. PFSanalysen gjordes med en oberoende central röntgenutvärdering för bedömning av progression.

Tabell 1: Effektivitetsresultat från fas III-studien

Genomsnittlig progressionsfri överlevnad (veckor)		Hazard Ratio (95 % CI)	Minskad risk för progression eller dödsfall	p- värde
Lanreotid (n = 101)	Placebo (n = 103)			
> 96 veckor	72,00 veckor (95 % CI: 48,57, 96,00)	0,470 (0,304, 0,729)	53 %	0,0002

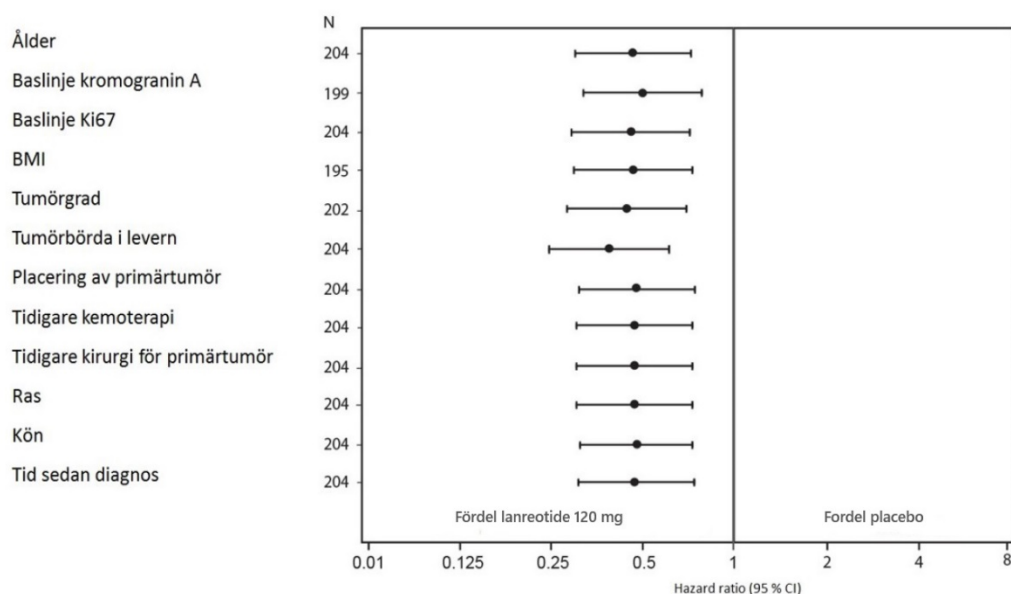
Figur 1: Kaplan-Meier kurvor för progressionsfri överlevnad



Den gynnsamma effekten av lanreotid i minskning av risken för progression eller död var konsekvent oberoende av placeringen av primärtumör, tumörbörda i levern, tidigare kemoterapi, baslinjen för Ki-67, tumörgrad eller andra redan specificerade egenskaper som visas i Figur 2.

I den totala studiepopulationen observerades en klinisk relevant effekt av lanreotid behandling hos patienter med primärtumörer i pankreas, midgut och annan/okänd lokalisering. Det begränsade antalet av patienter med tumörer i hindgut (14/204) bidrog till svårigheter att tolka resultaten i denna undergrupp. De data som finns tyder inte på någon fördel med lanreotid i denna patientgrupp.

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 härledda 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 öppen lanreotid-behandling, förekom hos 45,6 % (47/103) av patienterna i förlängningsstudien.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för 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 (utom från neuroblastom, neuroangioblastom och feokromocytom) på undantagslistan.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering till friska försökspersoner visade lanreotids relevanta farmakokinetiska parametrar begränsad extravaskulär distribution med en steady-state distributionsvolym på 16,1 liter. Totala clearance var 23,7 l/timme, terminala halveringstiden 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 gallan.

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

Efter djup subkutan administrering av lanreotid 60, 90 och 120 mg till akromegalipatienter ökade lanreotidkoncentrationen för att uppnå en genomsnittlig maximal serumkoncentration på 1,6 och 3,5 och 3,1 ng/ml. Dessa värden av C_{max} uppnås under den första dagen efter administrationen på 6, 6 och 24 timmar. Från maximum minskar serumkoncentrationsnivåerna av lanreotid långsamt enligt en första ordningens kinetik och 4 veckor efter administrering var serumnivåerna 0,7 och 1,0 och 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 det genomsnittliga värdena för C_{max} vid steady state 3,8 och 5,7 och 7,7 ng/ml för 60, 90 respektive 120 mg och de genomsnittliga C_{min} -värden som erhålls är 1,8 och 2,5 och 3,8 ng/ml. Maximum genom fluktuationsindex var måttligt varierande från 81 till 108 %.

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

I en populations-PK-analys med 290 GEP-NET- patienter som fick Somatuline Autogel 120 mg, sågs initialt en snabb frisättning, den genomsnittliga 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 av 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 den genomsnittliga 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 populations-PK-analysen av GEP-NET-patienter, däribland 165 patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (106 och 59) som behandlades med lanreotid.

Inga GEP-NET- patienter med gravt nedsatt leverfunktion (enligt Child-Pugh score) studerades. Det är inte nödvändigt att ändra startdos för patienter med njur- eller leverfunktion, eftersom

serumkoncentrationer för lanreotid hos dessa populationer förväntas vara väl inom intervallet för serumkoncentrationer som är vältolererat hos friska personer.

Äldre patienter:

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

I en populations-PK-analys av 122 GEP-NET-patienter i åldrarna mellan 65 och 85, observerades att åldern inte hade någon inverkan på vare sig clearance eller distributionsvolym av lanreotid.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska studier sågs effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför ha minimal klinisk relevans.

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 kliniskt relevant.

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

Lanreotid var inte teratogent hos råttor och kaniner. Embryo/fostertoxicitet observerades hos råttor (ökad förlust före implantat) och hos kaniner (ökad förlust efter implantation).

Reproduktionsstudier på dräktiga råttor, som fick 30 mg/kg genom subkutan injektion varannan vecka (fem gånger den humana dosen, baserat på jämförelse i kroppsytta), resulterade i minskad embryo/fosteröverlevnad. Studier på dräktiga kaniner, som fick subkutana injektioner på 0,45 mg/kg/dag (två gånger den humana terapeutiska exponeringen, vid den maximala rekommenderade dosen på 120 mg, baserat på jämförelser av relativ kroppsytta) visar minskad fosteröverlevnad och ökad skelett/mjukvävnadsavvikelser hos fostret.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektion

Ättiksyra, koncentrerad (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter att den laminerade skyddspåsen har öppnats, ska läkemedlet användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C) i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Efter uttag ur kylskåp kan läkemedel i oöppnad skyddspåse läggas tillbaka i kylskåp för fortsatt förvaring och användas vid ett senare tillfälle under förutsättning att läkemedlet har förvarats vid högst 30 °C under en total tid på högst 72 timmar och att antalet temperaturavvikelser är högst tre.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Lanreotide Zentiva levereras i en 0,5 mL polypropenpolymerbehållare med fast nål och LDPE-spetslock, förseglad med en grå klorbutylgummikolvpropp. En märkt förfylld spruta är monterad med en kolvstång och ett nålskydd.

Varje bruksfärdig förfylld spruta ligger på en plastbricka och är förpackad i en laminerad påse och kartong.

Förpackningsstorlekar:

Förpackning med en 0,5 ml förfylld spruta och en nål (1,2 mm x 20 mm).

Förpackning med tre påsar, vardera innehållande en 0,5 ml förfylld spruta och en nål (1,2 mm x 20 mm).

Förpackningsstorlekar om 1 eller 3 förfyllda sprutor eller multipack innehållande 3 (3 förpackningar med 1) förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsvätskan i förfylld spruta är färdig att användas.

Endast för engångsbruk, användes omedelbart efter öppnandet.

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

Använd inte produkten om den laminerade skyddspåsen är skadad eller tidigare öppnad.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva k.s.

U kabelovny 130,

102 37 Prag 10,

Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60 mg: 65505

90 mg: 65506

120 mg: 65507

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-30