

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Somatuline Autogel 60 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.
Somatuline Autogel 90 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.
Somatuline Autogel 120 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lanreotid 60 mg, 90 mg respektive 120 mg som lanreotidacetat.

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.

En förfylld spruta innehåller 60 mg lanreotid (i ca 0,2 ml lösning)
En förfylld spruta innehåller 90 mg lanreotid (i ca 0,3 ml lösning)
En förfylld spruta innehåller 120 mg lanreotid (i ca 0,4 ml lösning)
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Vit till svagt gul halvfast och övermättad lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Somatuline Autogel är indicerat för:

- långtidsbehandling av patienter med akromegali då cirkulerande nivåer av tillväxthormon (GH) och/eller insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I) förblir onormala efter kirurgiskt ingrepp och/eller strålbehandling eller hos patienter för vilka kirurgi och/eller strålbehandling inte är något 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).
- symtomlindring i samband med neuroendokrina tumörer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Akromegali

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

Därefter bör dosen anpassas individuellt efter svaret från patienten (som bedöms av en minskning av symtom och/eller en minskning av GH och/eller IGF-I 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-I nivåer och/eller symtombortfall) kan dosen minskas.

Patienter som är under god kontroll med en somatostatinanalog kan behandlas med Somatuline Autogel 120 mg var 42:a till 56:e dag. Till exempel kan patienter, som är under god kontroll med Somatuline Autogel 60 mg injicerat var 28:e dag, behandlas med Somatuline Autogel 120 mg var 56:e dag och patienter som är under god kontroll med Somatuline Autogel 90 mg injicerat var 28:e dag kan behandlas med Somatuline Autogel 120 mg var 42:e dag.

Långtidsuppföljning av symptom, GH och GH-1 nivåer bör utföras som klinisk praxis..

Symtom i samband med neuroendokrina tumörer

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

Därefter bör dosen anpassas efter graden av symptomatisk lindring. Den rekommenderade maxdosen är 120 mg Somatuline Autogel var 28:e dag.

Patienter som är under god kontroll med en somatostatinanalog kan behandlas med Somatuline Autogel 120 mg var 42:a till 56:e dag. Till exempel kan patienter, som är under god kontroll med Somatuline Autogel 60 mg injicerat var 28:e dag, behandlas med Somatuline Autogel 120 mg var 56:e dag och patienter som är under god kontroll med Somatuline Autogel 90 mg injicerat var 28:e dag kan behandlas med Somatuline Autogel 120 mg var 42:e dag. Symptomen bör övervakas noggrant när behandlingen ändras till förlängt doseringsintervall.

Behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer, 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.

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

Nedsatt njur-/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).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Somatuline Autogel för barn eller tonåringar har ännu inte fastställts.

Administreringssätt

Somatuline Autogel skall administreras genom en djup subkutan injektion i den övre yttre kvadranten av skinkaneller i det övre yttre låret. Till patienter som får en konstant dos av Somatuline Autogel kan produkten ges, efter lämplig träning av sjukvårdspersonal, antingen av patienten själv eller av en tränad person. Vid självinjektion ska injektionen ges i det övre yttre låret.

Det är upp till sjukvårdspersonalen 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 eller somatostatin eller närbesläktade peptider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Kolelitiasis och komplikationer av kolelitiasis:

Lanreotid kan reducera gallblåsans motilitet och leda till bildning av gallsten, därför kan patienter periodvis behöva övervakas. Det rekommenderas att under långvarig behandling utföra ultraljud av gallblåsan före behandlingen och var 6:e månad (se avsnitt 4.8).

Det har förekommit rapporter efter godkännandet, om gallsten som resulterar i komplikationer, inklusive kolecystit, kolangit och pankreatit, vilket kräver kolecystektomi hos patienter som tar lanreotid. Om komplikationer av kolelitiasis misstänks, avbryt behandling med lanreotid och behandla 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 bör kontrolleras när lanreotidbehandlingen är påbörjad eller om dosen ändras och eventuell diabetesbehandling bör justeras därefter.

Hypotyreos:

Viss minskning av sköldkörtelfunktionen har observerats vid lanreotidbehandling av akromegali-patienter, 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 iaktas vid start av lanreotidbehandling av 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 skäl för undantagande från övervakning av hypofystumörens volym.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den farmakologiska gastrointestinala effekten hos Somatuline Autogel kan resultera i en reduktion av den intestinala absorptionen av andra läkemedel som ges samtidigt inklusive cyklosporin. Samtidigt

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 serumproteiner.

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

Dosjustering av insulin och antidiabetika kan vara nödvändigt när Somatuline 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 administration av hjärtfrekvenssänkande läkemedel (t.ex. betablockerare) kan förstärka den hjärtfrekvensminskning som normalt ses med lanreotid. Dosjustering av sådan medicinering kan bli nödvändig.

De fåtal publicerade data som finns tillgängliga indikerar att somatulinanaloger 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, skall andra läkemedel som metaboliseras 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 inte känt om Somatuline Autogel passerar över till modersmjölk. En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Somatuline Autogel 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

Somatuline Autogel har liten 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 Somatuline Autogel (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 kroppsorganssystem enligt följande

klassificering: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De vanligaste förväntade biverkningarna vid behandling med lanreotid är förknippade med mag/tarmkanalen (de vanligast rapporterade är diarré och magsmärtor, vanligtvis milda till moderata och övergående), gallstenssmärta (ofta asymtomatiskt) och reaktion på injektionsstället (smärta, knuta och förhårdnad).

Biverkningsprofilen är liknande för alla indikationer:

Organsystemklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)	Erfarenheter av patientsäkerhet efter marknadsföring (okänd frekvens)
<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*, buksmärtor	Illamående, kräkningar, förstoppning, gasbildning, bukspänning, obehagskänsla i buken*, dyspepsi, steatorré	Missfärgad avföring*	Exokrin pankreasinsufficiens, pankreatit
<i>Lever och gallvägar</i>	Gallstenssmärta	Gallgångsdilatation*		Kolecystit, kolangit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		Muskuloskeletala smärta **, myalgi **		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Alopeci, hypotrikos*		
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		Asteni, trötthet, reaktion på injektionsstället (smärta, svullnad, förhårdnad, knöl, klåda)		Böld vid injektionsstället
<i>Undersökningar</i>		Ökat ALAT*, onormal ASAT*, onormal ALAT*, ökat bilirubin i blod*, ökad glukos i	Ökat ASAT*, ökad alkalinfosfat i blodet*, onormal	

		blod*, ökad glykosyl-haemoglobin*, viktninskning, minskning av pankreasenzymer**	bilirubin i blodet*, minskat natrium i blodet*	
<i>Immunsystemet</i>				Allergiska reaktioner (inklusive angioödem, anafylaxi, överkänslighet)

*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

4.9 Överdoser

Vid akut överdosering ges symptomatisk 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 affinitet 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 aktivt än naturligt somatostatin och visar en längre verkningsstid.

Lanreotid har liksom somatostatin en allmän exokrin antisekretorisk verkan. Det hämmar den basala utsöndringen av motilin, matsmältningshämmande peptid och pankreaspolyptid 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. Lanreotid reducerar prolaktinnivåerna hos långtidsbehandlade patienter med akromegali.

I en öppen okontrollerad studie administrerades Somatuline Autogel 120 mg var 28:e dag under 48 veckor till 90 stycken tidigare obehandlade akromegalipatienter som diagnostiserats med hypofysemakroadenom och som inte var lämpliga för kirurgi eller strålbehandling.

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

Vid vecka 48 var den genomsnittligt procentuella minskningen av tumörens volym var 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 mg/l observerades hos 43,5 % av patienterna.

De flesta patienter rapporterade en tydlig lindring av symtom för akromegali, som huvudvärk (38,7 %), trötthet (56,5 %), överdriven svettning (66,1 %), artralgi (59,7 %) och svullnad i mjukvävnad (66,1 %).

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

I en randomiserad, dubbelblind, multicenter, placebokontrollerad fas III-studie av Somatuline Autogel som pågick under en 96-veckorsperiod, undersöktes den antiproliferativa effekten av lanreotid hos patienter med gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer.

Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 för att antingen få Somatuline Autogel 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 screening fas.

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 $Ki67 \leq 2\%$ (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 $Ki67$ -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 carcinom G3 ($Ki67$ 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 $>25\%$.

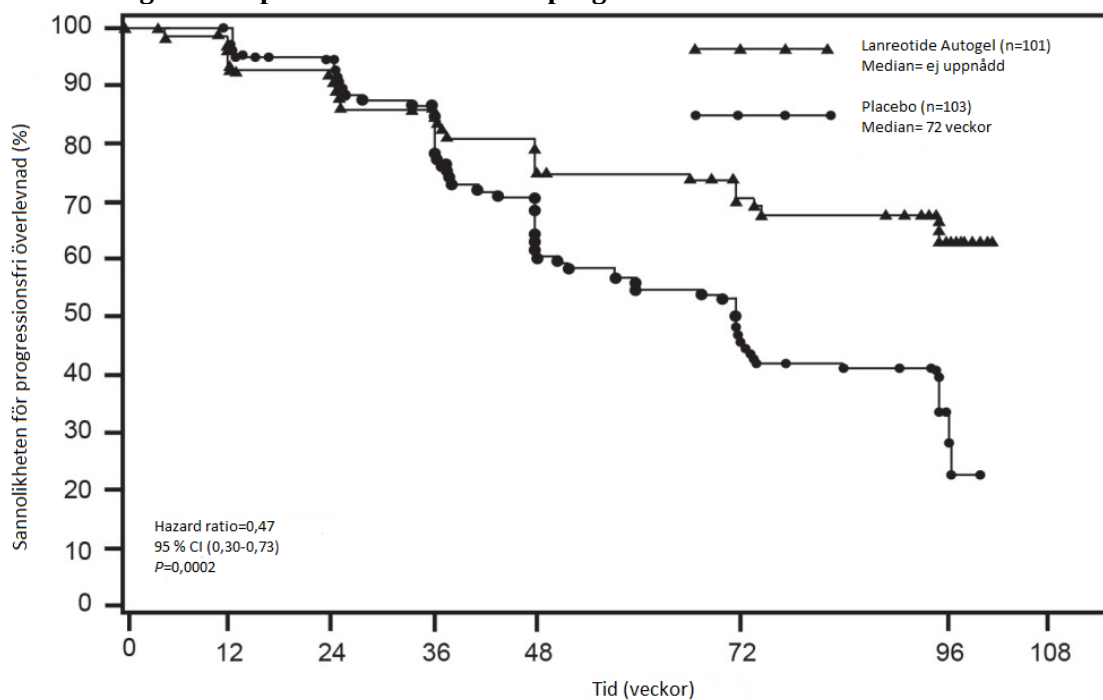
Den primära endpointen var progressionsfri överlevnad (PFS), mätt som tid till antingen sjukdomsprogression med RECIST 1.0 eller död inom 96 veckor efter första administreringen. PFS-analysen gjordes med en oberoende central röntgenutvärdering för bedömning av progression.

Tabell 1: Effektivitetsresultat från fas III-studien

Genomsnittlig progressionsfri överlevnad (veckor)	Hazard Ratio (95 % CI)	Minskad risk för progression eller dödsfall	p-värde
--	---------------------------	---	---------

Somatuline Autogel (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



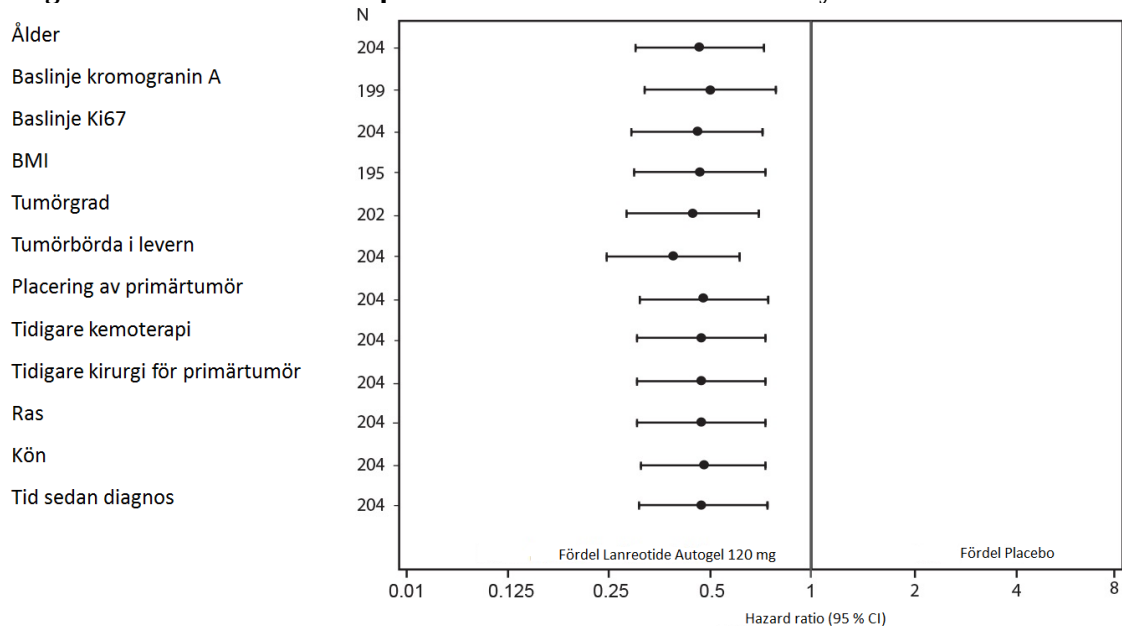
Antalet patienter fortfarande i riskzonen

Lanreotide Autogel	101	94	84	78	71	61	40	0
Placebo	103	101	87	76	59	43	26	0

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 Ki67, tumörgrad eller andra redan specificerade egenskaper som visas i Figur 2.

I den totala studiepopulationen observerades en klinisk relevant effekt av Somatuline ATG-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 Somatuline Autogel 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 Autogel-behandling, förekom hos 45,6% (47/103) av patienterna i förlängningsstudien.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Somatuline Autogel 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 inneboende 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 Somatuline Autogel 60, 90 och 120 mg till friska frivilliga ökade lanreotidkoncentrationen för att uppnå en genomsnittlig maximal serumkoncentration på 4,25, 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, 27,4 respektive 30,1 dagar och 4 veckor efter administrering var serumnivåerna av lanreotid 0,9, 1,11 respektive 1,69 ng/ml. Absolut biotillgänglighet var 73,4, 69,0 och 78,4 %.

Efter djup subkutan administrering av Somatuline Autogel 60, 90 och 120 mg till akromegalipatienter ökade lanreotidkoncentrationen för att uppnå en genomsnittlig maximal serumkoncentration på 1,6, 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, 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 upprepad dosering var 4:e vecka var det genomsnittliga värdena för $C_{\max}$ vid steady state 3,8, 5,7 och 7,7 ng/ml för 60, 90 respektive 120 mg och de genomsnittliga $C_{\min}$ -värden som erhålls är 1,8, 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 Somatuline Autogel 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 Somatuline Autogel 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 Somatuline Autogel. 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 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 icke-kliniska studier observerades 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 kliniskt relevant.

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 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/mjukvävnadsavvikelse hos fostret.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

Ättiksyra, koncentrerad (för pH-justering).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter att skyddspåsen har öppnats, ska läkemedlet användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C –8 °C) i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Läkemedel som förvarats i oöppnad laminerad skyddspåse, kan åter läggas in i kylen för förvaring och användas vid ett senare tillfälle. Detta får upprepas högst tre gånger förutsatt att den totala förvaringstiden utanför kylskåp inte överstiger 72 timmar vid en temperatur som ej överstigit 40°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Somatuline Autogel levereras som förfylld spruta av klar polypropen försedd med ett automatiskt nålskydd med en propp av bromobutylgummi och en injektionsnål (rostfritt stål) täckt av en nålhylsa i plast.

Varje förfylld spruta med en fastsittande nål levereras i en plastbehållare i en laminerad skyddspåse i en kartong.

Somatuline Autogel 60 mg/ 90 mg/ 120 mg:

Kartong med en förfylld spruta med en fastsittande nål, i en plastbehållare i en laminerad skyddspåse i en kartong.

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 att skyddspåsen har öppnats.

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

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Kista Science Tower
Färögatan 33
164 51 Kista

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60 mg: 16941
90 mg: 18955
120 mg: 18956

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 december 2002
Datum för den senaste förnyelsen: 16 maj 2009

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-11-08