

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SOMATULINE PR, 30 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 30 mg lanreotydu (*Lanreotidum*) w postaci lanreotydu octanu.

Po rekonstytucji z rozpuszczalnikiem 1 ml zawiesiny zawiera 15 mg lanreotydu w postaci lanreotydu octanu.

Każda fiolka zawiera 2,64 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Proszek – prawie biały liofilizat z obecnością pęcherzyków u góry.

Rozpuszczalnik - przezroczysty, bezbarwny roztwór.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Długotrwałe leczenie akromegalii.

Gdy stężenie krążącego hormonu wzrostu (GH) i (lub) insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) pozostaje nieprawidłowy po operacji i (lub) radioterapii oraz u pacjentów, u których nie jest możliwe przeprowadzenie operacji chirurgicznej i (lub) zastosowanie radioterapii.

Leczenie objawów klinicznych rakowiaka.

Leczenie pierwotnych gruczolaków przysadki mózgowej odpowiedzialnych za nadczynność tarczycy. Przygotowanie do zabiegów chirurgicznych i (lub) radioterapii lub ich uzupełnienie oraz przypadki, gdy wymienione metody są niewskazane.

Leczenie przetok przewodu pokarmowego po zabiegu chirurgicznym: prostych, zewnętrznych przetok trzustkowych, dwunastniczych lub jelita cienkiego.

Leczenie paliatywne objawów klinicznych związanych z niedrożnością górnego odcinka przewodu pokarmowego spowodowaną rozsiewem procesu nowotworowego do otrzewnej u pacjentów zdyskwalifikowanych do leczenia operacyjnego, jako uzupełnienie terapii innymi produktami stosowanymi w terapii objawowej.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Sposób podawania należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta w warunkach szpitalnych.

Biorąc pod uwagę różną wrażliwość guzów na analogi somatostatyny, zaleca się rozpoczęcie leczenia wstrzyknięciem testowym, w celu oceny reakcji (wydzielania GH, objawów związanych z rakowiakiem, wydzielania z guza).

Jeżeli nie obserwuje się żadnej reakcji na domięśniowe wstrzyknięcie testowe, należy rozważyć celowość leczenia produktem.

### Stosowanie w akromegalii

Na początku leczenia produktem Somatuline PR, należy podawać domięśniowo jedną dawkę 30 mg co 14 dni. W przypadku niedostatecznej reakcji na lek, ocenianej na podstawie stężenia hormonu wzrostu (GH) i IGF-1 (pomiaru należy dokonać przed następnym wstrzyknięciem), częstość podawania leku można zwiększyć do jednego wstrzyknięcia dawki 30 mg co 10 dni.

### Stosowanie w rakowiaku

Na początku leczenia produktem Somatuline PR, należy podawać domięśniowo jedną dawkę 30 mg co 14 dni. W przypadku niedostatecznej reakcji na lek, ocenianej na podstawie objawów klinicznych (uderzenia gorąca, luźne stolce), częstość podawania leku można zwiększyć do jednego wstrzyknięcia dawki 30 mg co 10 dni.

### Stosowanie w pierwotnych gruczolakach przysadki mózgowej odpowiedzialnych za nadczynność tarczycy

Na początku leczenia produktem Somatuline PR, należy podawać domięśniowo jedną dawkę 30 mg co 14 dni. W przypadku niedostatecznej reakcji na lek, ocenianej na podstawie stężenia hormonów tarczycy i TSH, częstość podawania leku można zwiększyć do jednego wstrzyknięcia dawki 30 mg co 10 dni.

### Stosowanie w przetokach układu pokarmowego

Na początku leczenia należy podać, drogą wstrzyknięcia domięśniowego, jedną dawkę w celu oceny odpowiedzi pacjenta.

Pacjentom, u których zmniejszenie objętości drenażu przetoki wyniosło co najmniej 50% w ciągu 72 godzin, należy podawać, drogą wstrzyknięcia domięśniowego, jedną dawkę co 10 dni aż do zamknięcia przetoki, lub maksymalnie do trzech dodatkowych wstrzyknięć.

Zamknięcie przetoki było obserwowane w przeciągu 14 dni u 50% pacjentów.

Wstrzyknięcie produktu o przedłużonym uwalnianiu należy dokonywać dokładnie według wskazówek zawartych w ulotce dołączonej do opakowania. Należy odnotować każde niepełne wstrzyknięcie, powodujące stratę większej ilości produktu, niż ilość zwykle pozostająca w strzykawce po wykonaniu wstrzyknięcia.

### Objawy kliniczne związane z niedrożnością górnego odcinka przewodu pokarmowego spowodowaną rozsiewem procesu nowotworowego do otrzewnej u pacjentów zdyskwalifikowanych do leczenia operacyjnego

Zalecane dawkowanie to jedno wstrzyknięcie domięśniowe co 10 dni.

### Niewydolność nerek i (lub) wątroby:

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki, dzięki szerokiemu zakresowi dawek terapeutycznych lanreotydu (patrz punkt 5.2).

#### Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki, dzięki szerokiemu zakresowi dawek terapeutycznych lanreotydu (patrz punkt 5.2).

#### Dzieci i młodzież:

Nie zaleca się stosowania produktu Somatuline PR u dzieci i młodzieży z powodu braku danych, dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Somatuline PR podaje się w iniekcjach domięśniowych w górny zewnętrzny kwadrant pośladka.

Iniekcje domięśniowe należy podawać naprzemiennie w prawy i lewy pośladek.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, instrukcje stosowania, obchodzenia się i utylizacji odpadów, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na somatostatynę, pochodne peptydy lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

- Lanreotyd może hamować motorykę pęcherzyka żółciowego i przyczyniać się do powstawania kamieni żółciowych. Dlatego pacjenci mogą wymagać okresowego monitorowania. Po wprowadzeniu leku do obrotu, u pacjentów leczonych lanreotydem zgłaszano przypadki komplikacji związanych z tworzeniem się kamieni żółciowych takie jak zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych i zapalenie trzustki, wymagające cholecystektomii. W przypadku podejrzenia powikłań związanych z kamicą żółciową należy przerwać stosowanie lanreotydu i wdrożyć odpowiednie leczenie.
- Badania farmakologiczne przeprowadzone na zwierzętach i u ludzi wykazały, że lanreotyd, podobnie jak somatostatyna i jej analogi, hamuje wydzielanie insuliny i glukagonu. W związku z tym u pacjentów leczonych lanreotydem może wystąpić hipoglikemia lub hiperglikemia. Rozpoczynając leczenie lanreotydem lub zmieniając jego dawkę należy kontrolować stężenie glukozy we krwi i w odpowiedni sposób dostosować leczenie przeciwcukrzycowe.
- W czasie leczenia lanreotydem u pacjentów z akromegalią obserwowano zmniejszenie czynności tarczycy, choć klinicznie jawna niedoczynność występuje rzadko. W przypadkach klinicznie wskazanych zaleca się wykonanie badań czynności tarczycy.
- Podczas leczenia lanreotydem pacjentów bez wcześniejszych dolegliwości kardiologicznych może dojść do zwolnienia akcji serca, co jednak nie musi prowadzić do przekroczenia progu bradykardii. U pacjentów z chorobami serca obecnymi przed włączeniem lanreotydu, może wystąpić bradykardia zatokowa. U pacjentów z bradykardią należy zachować ostrożność przy rozpoczynaniu leczenia lanreotydem (patrz punkt 4.5).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

- Skutki działania farmakologicznego lanreotydu w obrębie układu pokarmowego mogą zmniejszać wchłanianie jelitowe innych stosowanych jednocześnie leków, w tym cyklosporyny. Jednoczesne podawanie cyklosporyny i lanreotydu może zmniejszać względną biodostępność cyklosporyny i dlatego może wymagać dostosowania dawki cyklosporyny dla zachowania jej stężeń terapeutycznych.

- Interakcje z lekami silnie wiążącymi się z białkami osocza są mało prawdopodobne, ze względu na umiarkowane wiązanie lanreotydu z białkami surowicy.
- Ograniczone dane z literatury wskazują, że jednoczesne podawanie analogów somatostatyny i bromokryptyny może zwiększać dostępność bromokryptyny.
- Jednoczesne podawanie leków indukujących bradykardię (np. beta-adrenolityków) może wpływać addytywnie na czynność serca, nieco zwolnioną wskutek podawania lanreotydu. Konieczne może być dostosowanie dawki tych leków podczas ich jednoczesnego stosowania.
- Ograniczone dane z literatury wskazują, że analogi somatostatyny mogą zmniejszać klirens metaboliczny związków metabolizowanych przez enzymy cytochromu P450, co może wynikać z supresji hormonu wzrostu. Ponieważ nie można wykluczyć, że lanreotyd może wywierać taki efekt, inne leki o niskim indeksie terapeutycznym metabolizowane głównie przez CYP3A4 (np. chinidyna, terfenadyna) należy stosować z zachowaniem ostrożności.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

##### Dane niekliniczne

Badania na zwierzętach nie wykazały żadnych efektów teratogennych w okresie organogenezy, związanych ze stosowaniem lanreotydu. W dawkach przewyższających stosowane u ludzi dawki terapeutyczne, obserwowano u samic szczurów zmniejszoną płodność wskutek zahamowania sekrecji GH.

##### Dane kliniczne:

Dane pochodzące z obserwacji ograniczonej liczby ciąż z ekspozycją na produkt leczniczy nie wykazały niekorzystnego wpływu lanreotydu na przebieg ciąży oraz zdrowie płodu/novorodka. Dotychczas nie uzyskano innych odpowiednich danych epidemiologicznych.

Ponieważ badania na zwierzętach nie zawsze pozwalają przewidzieć odpowiedzi na produkt leczniczy u ludzi, lanreotyd można podawać kobietom w ciąży tylko w przypadku wyraźnych wskazań.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ten produkt leczniczy przenika do mleka ludzkiego.

Ponieważ wiele produktów leczniczych przenika do mleka ludzkiego, należy zachować ostrożność podczas podawania lanreotydu kobietom karmiącym piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Chociaż ustalono, że produkt leczniczy nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, podczas stosowania produktu leczniczego Somatuline PR zgłaszano występowanie zawrotów głowy. Jeżeli takie działanie niepożądane wystąpi u pacjenta, nie powinien on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane, zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów z akromegalią oraz guzami neuroendokrynnymi (GEP-NET) leczonych lanreotydem wymieniono w tabeli z podziałem na odpowiednie układy i narządy, zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

Najczęściej występujące działania niepożądane podczas leczenia lanreotydem to zaburzenia żołądka i jelit (najczęściej zgłaszano przemijającą biegunkę i bóle brzucha, zwykle o nasileniu łagodnym do umiarkowanego), kamicy żółciową (często bezobjawową) oraz reakcje w miejscu podania (ból, guzek lub stwardnienie).

Profil działań niepożądanych jest podobny jak podczas stosowania tego leku we wszystkich wskazaniach.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często (≥1/10)</b>	<b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	<b>Niezbyt często (≥1/1 000 do &lt;1/100)</b>	<b>Dane dotyczące bezpieczeństwa zgromadzone po wprowadzeniu produktu do obrotu (częstość nieznana)</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				ropień w miejscu wstrzyknięcia
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		hipoglikemia, zmniejszony apetyt**, hiperglikemia, cukrzyca		
<b>Zaburzenia psychiczne</b>			bezsenność*	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		zawroty głowy, ból głowy, ospałość**		
<b>Zaburzenia serca</b>		bradykardia zatokowa*		
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			uderzenia gorąca*	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	biegunka, luźne stolce*, ból brzucha	nudności, wymioty, zaparcia, wzdęcia, uczucie pełności, uczucie dyskomfortu w brzuchu*, dyspepsja, biegunka tłuszczowa**	nieprawidłowe zabarwienie stolca*	zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	kamica żółciowa	poszerzenie przewodów żółciowych*		zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		ból mięśniowo-szkieletowy**, ból mięśniowy**		
<b>Zaburzenia skóry i tkanki</b>		łysienie, hipotrychoza*		

<b>podskórnej</b>				
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		astenia, zmęczenie, reakcje w miejscu podania (ból, zgrubienie, stwardnienie, guzek, świąd)		
<b>Badania diagnostyczne</b>		zwiększenie aktywności AlAT*, nieprawidłowa aktywność AspAT*, nieprawidłowa aktywność AlAT*, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi*, zwiększenie stężenia glukozy we krwi*, zwiększenie stężenia hemoglobiny glikozylowanej*, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie aktywności enzymów trzustkowych**	zwiększenie aktywności AspAT*, zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi*, nieprawidłowe stężenie bilirubiny we krwi*, zmniejszenie stężenia sodu we krwi*	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>				reakcje alergiczne (w tym obrzęk naczyń i naczyń, anafilaksja, nadwrażliwość)

\* na podstawie badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów z akromegalią

\*\* na podstawie badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów z guzami GEP-NET

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

## 4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania, wskazane jest leczenie objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony podwzgórza; somatostatyna i analogi.  
Kod ATC: H01CB03

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Lanreotyd jest oktapeptydem, analogiem naturalnie występującej w organizmie somatostatyny. Podobnie jak somatostatyna, lanreotyd hamuje szereg czynności endokrynych, neuroendokrynych, egzokrynych i parakrynych. Wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkich receptorów somatostatyny (SSTR) 2 i 5, oraz obniżone powinowactwo do ludzkich receptorów SSTR 1, 3 i 4. Uważa się, że działanie produktu na receptory SSTR 2 i 5 jest głównym mechanizmem odpowiedzialnym za zahamowanie wydzielania GH.

Lek ten jest stosowany w leczeniu akromegalii, gdyż wybiórczo wpływa na wydzielanie hormonu wzrostu (tzn. hamowanie hormonu wzrostu jest silniejsze niż hamowanie wydzielania insuliny). Hamujący wpływ lanreotydu na wydzielanie egzokryne w jelitach, hormony trawienne i mechanizmy proliferacji komórkowej, jest korzystny w leczeniu objawów nowotworów przewodu pokarmowego, wykazujących aktywność wewnątrzwydzielniczą, szczególnie w leczeniu rakowiaka. W wyniku hamowania syntezy hormonu tyreotropowego (TSH), lanreotyd normalizuje czynność tarczycy u pacjentów z gruczolakami wydzielającymi hormon tyreotropowy.

Lanreotyd, podobnie jak somatostatyna, wykazuje ogólne działanie hamujące czynność zewnątrzwydzielniczą. Hamuje podstawowe wydzielanie motyliny, GIP (żołądkowego peptydu hamującego) oraz polipeptydu trzustkowego, natomiast nie ma istotnego wpływu na wydzielanie sekretyny i gastryny na czczo. Lanreotyd wyraźnie hamuje poposiłkowe zwiększenie przepływu w tętnicy krezkowej górnej i żyły wrotnej. Lanreotyd znacznie zmniejsza stymulowane prostaglandyną E1 wydzielanie wody, sodu, potasu i chlorków do światła jelita czczego. Lanreotyd zmniejsza stężenie prolaktyny u długotrwale leczonych pacjentów chorych na akromegalię.

Lanreotyd wykazuje znacznie większą aktywność niż naturalna somatostatyna, a ponadto cechuje się dłuższym czasem działania.

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne badało działanie lanreotydu w postaci o przedłużonym uwalnianiu (PR), mocy 30 mg podawanego co 10 dni u 80 pacjentów z nieoperacyjną niedrożnością górnego odcinka przewodu pokarmowego spowodowaną rozszerzeniem procesu nowotworowego do otrzewnej. Głównym celem była ocena stosunku liczby pacjentów z odpowiedzią w 7. dniu po pojedynczym wstrzyknięciu lanreotydu PR 30 mg do placebo. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako 1 lub mniej epizod wymiotów na dobę przez 3 kolejne dni lub brak nawrotu wymiotów przez co najmniej 3 kolejne dni u pacjentów, którym usunięto zgłębnik nosowo-żołądkowy.

W populacji ITT (ang. *Intent-to-Treat*), w oparciu o dzienniki (DRC, ang. *diary record cards*) uczestników badania ocenianych w 7. dniu, odsetek pacjentów z odpowiedzią był korzystniejszy dla lanreotydu niż placebo, chociaż nie było to znaczące statystycznie (41,9% [18/43] vs. 29,7% [11/37], iloraz szans=1,75 [95% CI 0,68, 4,49, p=0,24]). Natomiast w oparciu o ocenę badaczy, różnica w odsetku pacjentów z odpowiedzią w tej populacji była statystycznie znacząca na korzyść lanreotydu vs. placebo (odpowiednio 50,0% [19/38] oraz 28,6% [10/35], [iloraz szans=2,82, 95% CI 1,00, 7,86, p=0,048]).

W populacji zgodnej z protokołem badania, w oparciu o dane z dzienników, obserwowano wyraźnie większy odesetek pacjentów z odpowiedzią dla lanreotydu w porównaniu do placebo (odpowiednio 57,7% [15/26] oraz 30,4% [7/23] [iloraz szans=3,60, 95% CI 1,03, 12,62, p=0,045]).

W populacji ITT, zmiany dobrego samopoczucia oceniano według 100 mm wizualnej skali analogowej. Obserwowano statystycznie istotną poprawę dobrego samopoczucia w grupie leczonej lanreotydem w porównaniu do grupy placebo od początku do 3., 6. oraz 7. dnia.

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Somatuline PR we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w akromegalii, gigantyzmu pochodzenia przysadkowego, przetok przewodu pokarmowego, przerzutów do otrzewnej oraz nowotworów przysadki (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2). Europejska Agencja Leków wymieniła żołądkowo-jelitowo-trzustkowe guzy neuroendokrynne na liście schorzeń z uchylnym obowiązkiem dołączania badań.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne lanreotydu po podaniu dożylnym zdrowym ochotnikom wskazywały ograniczoną dystrybucję zewnątrznaczyniową, z objętością dystrybucji w stanie równowagi wynoszącą 16,1 l. Całkowity klirens wynosił 23,7 l/h, okres półtrwania w fazie końcowej 1,14 godziny, a średni czas utrzymywania się w organizmie - 0,68 godziny.

W badaniach oceniających wydalanie, mniej niż 5% lanreotydu było wydalone z moczem, a mniej niż 0,5% pojawiało się w stanie niezmienionym w kale, wskazując na wydzielenie z żółcią.

Osoczowy profil lanreotydu po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki produktu Somatuline PR zdrowym ochotnikom charakteryzował się początkową fazą szybkiego uwalniania, co odpowiada uwalnianiu peptydu związanego z powierzchnią mikrosfer, a następnie drugą fazą uwalniania, po której następował bardzo powolny spadek uwalniania wywołany przedłużonym uwalnianiem substancji czynnej uwiecznionej w mikroskopijnych cząstkach wchodzących w skład produktu leczniczego.

Po początkowym stężeniu maksymalnym w surowicy wynoszącym  $8,5 \pm 4,7$  ng/ml, osiąganym między 1 a 2 godzinami po podaniu leku, stężenia w surowicy zmniejszały się w ciągu 1-3 dni, a następnie rosły od 3-5 dnia do 14-21 dnia osiągając „pseudo plateau”, przy czym większość stężeń w surowicy osiągała w tym okresie około 1ng/ml.

To przedłużone uwalnianie opisuje średni czas utrzymywania się wynoszący  $15,0 \pm 1,6$  dni i okres półtrwania wynoszący  $5,0 \pm 2,3$  dni.

Profil farmakokinetyczny u pacjentów z akromegalią po pojedynczym podaniu produktu leczniczego Somatuline PR był porównywalny do obserwowanego u zdrowych ochotników.

Profil farmakokinetyczny po powtarzanym podawaniu badano także u pacjentów z akromegalią. Stan równowagi osiągnięto po 4. kolejnej dawce, przy czym stężenie maksymalne wynoszące  $10,9 \pm 4,4$  ng/ml wystąpiło po upływie około 2 godzin od podaniu leku, po czym wystąpiło „pseudo plateau” a następnie kinetyka pierwszorzędowa. Średnie minimalne i przeciętne stężenia w surowicy wynosiły w stanie stacjonarnym odpowiednio  $2,2 \pm 0,7$  i  $2,8 \pm 0,8$  ng/ml i nie obserwowano istotnej kumulacji ( $Rac = 2,2$ ).

#### Niewydolność nerek lub wątroby

U osób z ciężką niewydolnością nerek stwierdza się około 2-krotne zmniejszenie całkowitego klirensu lanreotydu w surowicy, a w konsekwencji wydłużenie okresu półtrwania i AUC. U osób z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby obserwuje się zmniejszenie klirensu (30%). U osób z niewydolnością wątroby o wszystkich stopniach zaawansowania wzrasta objętość dystrybucji i średni czas utrzymywania się lanreotydu.



U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby nie jest konieczna zmiana dawki początkowej, gdyż oczekiwane w tych populacjach stężenia lanreotydu w surowicy całkowicie mieszczą się w zakresie bezpiecznie tolerowanym przez osoby zdrowe.

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku stwierdza się wydłużenie okresu półtrwania i średniego czasu utrzymywania się, w porównaniu do młodych, zdrowych osób. U osób w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawki początkowej, gdyż oczekiwane w tych populacjach stężenia lanreotydu w surowicy całkowicie mieszczą się w zakresie bezpiecznie tolerowanym przez osoby zdrowe.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach rakotwórczości przeprowadzanych u szczurów i myszy, nie obserwowano zmian nowotworowych w dawkach przewyższających terapeutyczne dawki stosowane u ludzi. Obserwowano zwiększoną częstość guzów podskórnych w miejscach iniekcji, prawdopodobnie wskutek zwiększonej częstości dawkowania u zwierząt (codziennie) w porównaniu z comiesięcznym dawkowaniem u ludzi, dlatego obserwacja ta może nie mieć znaczenia klinicznego.

W standardowym zestawach testów *in vitro* i *in vivo* lanreotyd nie wykazywał potencjału genotoksycznego.

Wchłanianie mikrosfer zachodzi w ciągu 45 – 60 dni.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Fiolka z proszkiem do sporządzania zawiesiny:*

Kopolimer laktydowo-glikolidowy

Kopolimer lakto-glikolowy

Mannitol

Karmeloza sodowa

Polisorbat 80

*Ampułka z rozpuszczalnikiem:*

Mannitol

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Po rekonstytucji zawiesinę należy natychmiast zużyć.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Zestaw: 1 fiolka z proszkiem, 1 ampułka z rozpuszczalnikiem (po 2 ml), 2 igły i 1 strzykawka – całość w tekturowym pudełku.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Proszek należy rekonstruować z użyciem rozpuszczalnika bezpośrednio przed iniekcją, wykonując fiolką delikatne ruchy obrotowe, bez jej odwracania, aż do uzyskania jednolitej zawiesiny o mlecznym wyglądzie.

Ważne, aby iniekcje produktu leczniczego wykonywać dokładnie według instrukcji podanych w ulotce informacyjnej.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Leku nie należy stosować, gdy zestaw jest uszkodzony lub otwarty.

Należy zgłaszać każdą niekompletną iniekcję, w której pozostaje ilość leku większa niż normalnie pozostająca w urządzeniu wykorzystywanym przy iniekcji.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Ipsen Pharma  
65 Quai Georges Gorse  
92100 Boulogne Billancourt  
Francja

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 4207

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.06.1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.11.2014 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:**

13.10.2019 r.