

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Somatuline Autogel 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Somatuline Autogel 120 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 60 mg nebo 120 mg lanreotidu (jako lanreotid-acetát)

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje supernasycený roztok lanreotid-acetátu, odpovídající 0,246 mg baze lanreotidu/mg roztoku, který zajišťuje podání dávky 60 mg nebo 120 mg lanreotidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.
Bílý až světle žlutý polotuhý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Somatuline Autogel je indikován:

- k dlouhodobé léčbě pacientů s akromegalií, kde cirkulující hladiny GH (růstového hormonu) a/nebo IGF-1 (inzulínu podobného růstového faktoru-1) zůstávají abnormální po chirurgické léčbě a/nebo radioterapii, nebo pro pacienty, pro které není chirurgická léčba a/nebo radioterapie možností volby. Cílem léčby u akromegalie je snížit, nebo je-li to možné, normalizovat hodnoty GH a IGF-1.
- k úlevě od příznaků spojených s akromegalií.
- k léčbě gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NETs) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 až do 10%) středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním (viz bod 5.1).
- k léčbě symptomů spojených s neuroendokrinními tumory.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Akromegalie a úleva od příznaků spojených s akromegalií

Doporučená zahajovací dávka je 60 až 120 mg podaných každých 28 dní.

Poté má být dávka individualizována podle odpovědi pacienta (hodnoceno jako snížení symptomů a/nebo snížení hodnot GH/IGF-1).

Není-li dosaženo požadované odpovědi, dávka může být zvýšena.

Je-li dosaženo kompletní kontroly nemoci (hodnota GH je pod 1 ng/ml, normalizace IGF1 a/nebo vymizení příznaků), dávka může být snížena.

Pacienti dobře kompenzovaní analogem somatostatinu mohou být léčeni přípravkem Somatuline Autogel 120 mg každých 42-56 dní.

Dlouhodobé monitorování příznaků se má provádět podle klinické potřeby. Hodnoty GH a IGF-1 se mají u pacientů s akromegalií pravidelně kontrolovat.

Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 až do 10%) středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním

Doporučená dávka je jedna injekce přípravku Somatuline Autogel 120 mg podaná každých 28 dní. Léčba přípravkem Somatuline Autogel má pokračovat tak dlouho, jak je potřeba pro kontrolu tumoru.

Léčba symptomů spojených s neuroendokrinními tumory

Doporučená počáteční dávka je 60 až 120 mg podaných každých 28 dní.

Dávka má být přizpůsobena podle stupně dosažené symptomatické úlevy.

Pacienti dobře kompenzovaní analogem somatostatinu mohou být léčeni přípravkem Somatuline Autogel 120 mg každých 42-56 dní.

Porucha funkce jater a/nebo ledvin:

U pacientů se sníženou funkcí ledvin nebo jater není nutná žádná úprava dávky díky širokému terapeutickému oknu lanreotidu (viz bod 5.2).

Starší pacienti:

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávky díky širokému terapeutickému oknu lanreotidu (viz bod 5.2).

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku Somatuline Autogel u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena.

Způsob podání

Somatuline Autogel má být podán hlubokou subkutánní injekcí do horního zevního kvadrantu hýždě nebo do horní zevní části stehna.

U pacientů, kteří dostávají stabilní dávku přípravku Somatuline Autogel, může být po odpovídajícím zaškolení přípravek podán buď pacientem, nebo poučenou osobou. V případě, že si pacient aplikuje injekci sám, má být injekce podána do horní zevní části stehna.

O podání pacientem nebo poučenou osobou rozhoduje zdravotnický profesionál.

Bez ohledu na místo injekce nemá být kůže zřasena a jehla má být vpravena rychle celou svou délkou kolmo ke kůži.

Místo injekce se má střídát mezi pravou a levou stranou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, somatostatin nebo příbuzné peptidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Lanreotid může snižovat motilitu žlučníku a vést ke vzniku žlučových kamenů. Proto by měli být pacienti pravidelně sledováni.

Po uvedení na trh byly hlášeny případy žlučových kamenů vedoucích ke komplikacím včetně cholecystitidy, cholangitidy a pankreatitidy, které u pacientů používajících lanreotid vyžadovaly cholecystektomii. Pokud máte podezření na komplikace cholelitiázy, přerušete léčbu lanreotidem a zaveďte vhodnou léčbu.

Farmakologické studie u zvířat a u lidí ukazují, že lanreotid, stejně jako somatostatin a jeho analoga, snižuje sekreci inzulínu a glukagonu. Z tohoto důvodu se může u pacientů, léčených lanreotidem objevit hypoglykemie nebo hyperglyemie. Je třeba kontrolovat hladinu glukózy v krvi při zahájení léčby lanreotidem nebo při změně dávky a jakoukoli antidiabetickou léčbu je třeba podle toho přizpůsobit.

Během léčby lanreotidem bylo u akromegalických pacientů pozorováno mírné snížení funkcí štítné žlázy, ačkoliv klinický hypotyroidismus je vzácný. Vyšetření thyreoidních funkcí by mělo být provedeno tam, kde je to klinicky indikováno.

U pacientů bez základních kardiálních problémů může vést lanreotid ke snížení pulsové frekvence, aniž by tato nutně dosáhla hranice bradykardie. U pacientů trpících na srdeční poruchy před léčbou lanreotidem se může objevit sinusová bradykardie. Pozornosti je třeba pokud se zahájí léčba lanreotidem u pacientů s bradykardií (viz oddíl 4.5).

Funkce pankreatu:

U některých pacientů léčených lanreotidem pro gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory byla pozorována exokrinní pankreatická insuficience (pancreatic exocrine insufficiency - PEI). Příznaky PEI mohou zahrnovat steatoreu, řídkou stolici, nadýmání a úbytek tělesné hmotnosti. U symptomatických pacientů je třeba zvážit screening a vhodnou léčbu PEI podle klinických doporučení.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakologické gastrointestinální účinky lanreotidu mohou vést ke snížení střevní absorpce současně podaných léků včetně cyklosporinu.

Průvodní podání cyklosporinu s lanreotidem může snížit relativní biodostupnost cyklosporinu, což může vyžadovat úpravu dávky cyklosporinu k udržení terapeutických hladin.

Interakce s léky s vysokou vazbou na plasmu jsou nepravděpodobné vzhledem k mírné vazbě lanreotidu na sérové proteiny.

Limitovaná publikovaná data naznačují, že průvodní podání somatostatinových analog a bromokriptinu může zvýšit dostupnost bromokriptinu.

Průvodní podání bradykardizujících léků (např. betablokátorů) může mít aditivní účinek na mírné snížení srdeční frekvence spojené s lanreotidem. Může být nutné upravit dávku takových průvodních léků.

Limitovaná dostupná publikovaná data naznačují, že somatostatinová analoga mohou snížit metabolickou clearance látek metabolizovaných enzymy cytochromu P450, což může být v důsledku suprese růstového hormonu. Jelikož není možné vyloučit tento účinek lanreotidu, jiné léky metabolizované především CYP3A4 a mající nízký terapeutický index (např. quinidin, terfenadin) by proto měly být použity s opatrností.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání lanreotidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství). Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, ale neprokázaly teratogenní účinky (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Podávání lanreotidu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se léčivá látka vylučuje do mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Somatuline Autogel se v období kojení nemá podávat.

Fertilita

Snížená fertilita byla pozorována u samic potkanů v důsledku inhibice sekrece GH dávkami přesahujícími terapeutické dávky dosahované u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Somatuline Autogel má mírný nebo středně závažný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nebyly provedeny žádné studie sledující vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně při použití Somatuline Autogel byla hlášena závrať (viz bod 4.8), jestliže se toto u pacienta projeví, nesmí řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky hlášené pacienty s akromegalií a GEP-NETs léčenými lanreotidem v klinických studiích jsou vyjmenovány pod odpovídajícím orgánovým systémem podle následující klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $1/100$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nejčastěji očekávané nežádoucí účinky po léčbě lanreotidem jsou gastrointestinální poruchy (nejčastěji hlášené jsou průjem a bolest břicha, obvykle mírné až průměrné a přechodné), cholelitiáza (často asymptomatická) a reakce v místě injekce (bolest, uzlíky a zatvrdnutí).

Profil nežádoucích účinků je pro všechny indikace podobný.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)	Postmarketingové bezpečnostní zkušenosti (frekvence není známa)
Poruchy metabolismu a výživy		Hypoglykemie, Snížená chuť k jídlu**,		

		hyperglykemie, diabetes mellitus		
Psychiatrické poruchy			Nespavost*	
Poruchy nervového systému		Závrat, bolest hlavy, letargie**		
Srdeční poruchy		Sinusová bradykardie*		
Cévní poruchy			Návaly horka*	
Gastrointestinální poruchy	Průjem, řídka stolice*, bolest břicha.	Nauzea, zvracení, zácpa, flatulence, břišní distenze, abdominální diskomfort*, dyspepsie, steatorea**	Odbarvená stolice*	Exokrinní pankreatická insuficience. pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Cholelitiáza	Dilatace žlučových cest*		Cholecystitida, cholangitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Muskuloskeletální bolest**, Myalgie**		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Alopecie, Hypotrichóza*		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie, únava, reakce v místě injekce (bolest, rezistence, indurace, uzlíky, svědění)		Absces v místě injekce
Vyšetření		zvýšené ALT*, abnormální AST*, abnormální ALT*, zvýšený bilirubin v krvi*, zvýšení glukózy v krvi*, zvýšený glykovaný hemoglobin*, pokles tělesné hmotnosti*, pokles pankreatických enzymů**	zvýšení AST*, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi*, abnormální bilirubin v krvi*, snížení natria v krvi*	
Poruchy imunitního systému				Alergické reakce (včetně angioedému, anfylaxe, hypersenzitivity)

* založeno na studiích provedených u pacientů s akromegalií

** založeno na studiích provedených u pacientů s GEP-NETs

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Při předávkování jsou indikována symptomatická opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypofyzární a hypothalamické hormony a analoga, somatostatin a analoga.

ATC kód: H01CB03

Mechanismus účinku

Lanreotid je oktapeptidový analog přirozeného somatostatinu. Stejně jako somatostatin je lanreotid inhibitor různých endokrinních, neuroendokrinních, exokrinních a parakrinních funkcí. Lanreotid vykazuje vysokou vazebnou afinitu k lidským receptorům pro somatostatin (SSTR) 2 a 5, a redukovanou afinitu k lidským SSTR 1, 3 a 4. Účinek na lidský SSTR 2 a 5 je hlavním mechanismem účinku zodpovědného za snížení GH. Lanreotid je aktivnější než přirozený somatostatin a prokazuje delší trvání účinku.

Lanreotid, stejně jako somatostatin, vykazuje všeobecný exokrinní antisekretorický účinek. Snižuje bazální sekreci motilinu, žaludečního inhibičního peptidu a pankreatického polypeptidu, ale nemá významný účinek na sekreci nalačno nebo na sekreci gastrinu. Dále snižuje hladiny plasmatického chromograninu A a močové 5-HIAA (kyselina 5-hydroxyindolactová) u pacientů s GEP-NETs a zvýšenými hladinami těchto tumorových markerů.

Lanreotid zjevně snižuje jídelně indukované zvýšení průtoku v arteria mesenterica superior a ve vena portae. Lanreotid významně snižuje prostaglandinem E1 stimulovanou jejunální sekreci vody, sodíku, draslíku a chloridu. Lanreotid snižuje hladinu prolaktinu u dlouhodobě léčených pacientů s akromegalií.

V otevřené studii byl Somatuline Autogel 120 mg podáván každých 28 dní po dobu 48 týdnů 90-ti dosud neléčeným akromegaliickým pacientům s diagnostikovaným hypofyzárním makroadenomem. Pacienti, u kterých se v průběhu trvání studie očekávala potřeba operace hypofýzy nebo radioterapie, byli vyloučeni.

Zatímco počet pacientů, kteří dosáhli požadovaných hodnot, nedosáhl statistické významnosti, u 56/89 pacientů (63% - 95% CI:52% - 73%) bylo v týdnu 48 pozorováno klinicky významné zmenšení objemu tumoru o $\geq 20\%$. Zmenšení o méně než 20% bylo získáno u 24/89 pacientů (27%) a zvětšení objemu tumoru bylo pozorováno u 9/89 pacientů (10%). V týdnu 48 bylo průměrné procentuální zmenšení objemu tumoru 26,8 %. Při počátečním vyšetření byly hladiny růstového hormonu $\leq 2,5 \mu\text{g/l}$ u 13 (14,4%) pacientů a hladiny IGF-1 byly v normálním rozsahu u 1 (1,1%) pacienta.

V týdnu 48 byly hladiny růstového hormonu pod $2,5 \mu\text{g/l}$ u 77,8% pacientů a hladiny IGF-1 byly normalizovány u 50 %. Normalizované hladiny IGF-1 se současnou hladinou růstového hormonu pod $2,5 \mu\text{g/l}$ byly pozorovány u 43,5 % pacientů.

Většina pacientů hlásila zřetelnou úlevu od symptomů akromegalie jako je bolest hlavy (38,7%), únava (56,5%), nadměrné pocení (66,1%), artralgie (59,7%) a otoky měkkých tkání (66,1%). Snížení objemu tumoru stejně jako hladin růstového hormonu a IGF-1 bylo pozorováno od 12. až do 48. týdne. Ze studie byli vyloučeni pacienti, u kterých se v průběhu trvání studie očekávala potřeba operace hypofýzy nebo radioterapie.

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrolovaná studie fáze III s fixní dobou trvání 96 týdnů s přípravkem Somatuline Autogel byla provedena u pacientů

s gastroenteropankreatickými neuroendokrinními tumory za účelem hodnocení antiproliferativního účinku lanreotidu.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 tak, že dostávali buď Somatuline Autogel 120 mg každých 28 dní (n=101) nebo placebo (n=103). Randomizace byla rozvrstvena dle předchozí terapie při vstupu a přítomnosti/absenci progresu na počátku podle hodnocení RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) během 3 až 6 měsíců screeningové fáze.

Pacienti měli metastatické a/nebo lokálně pokročilé inoperabilní onemocnění s histologicky potvrzeným dobře nebo středně dobře diferencovaným tumorem primárně lokalizovaným v pankreatu (44,6% pacientů), středním střevě (35,8%), zadním střevě (6,9%) nebo jiné/neznámé primární lokalizace (12,7%).

69% pacientů s GEP-NETs mělo tumor stupně 1 (G1), definovaný buď indexem proliferace $Ki67 \leq 2\%$ (50,5% z celkové populace pacientů) nebo mitotický index < 2 mitózy/10 HPF (18,5% z celkové populace pacientů) a 30% pacientů s GEP-NETs mělo tumor v nižším rozsahu stupně 2 (G2) (definováno indexem $Ki67 > 2\% - \leq 10\%$). Stupeň nebyl k dispozici u 1% pacientů. Ze studie byli vyloučeni pacienti s G2 GEP-NETs s vyšším buněčným indexem proliferace ($Ki67 > 10\% - \leq 20\%$) a G3 GEP neuroendokrinním karcinomem ($Ki67$ index $> 20\%$).

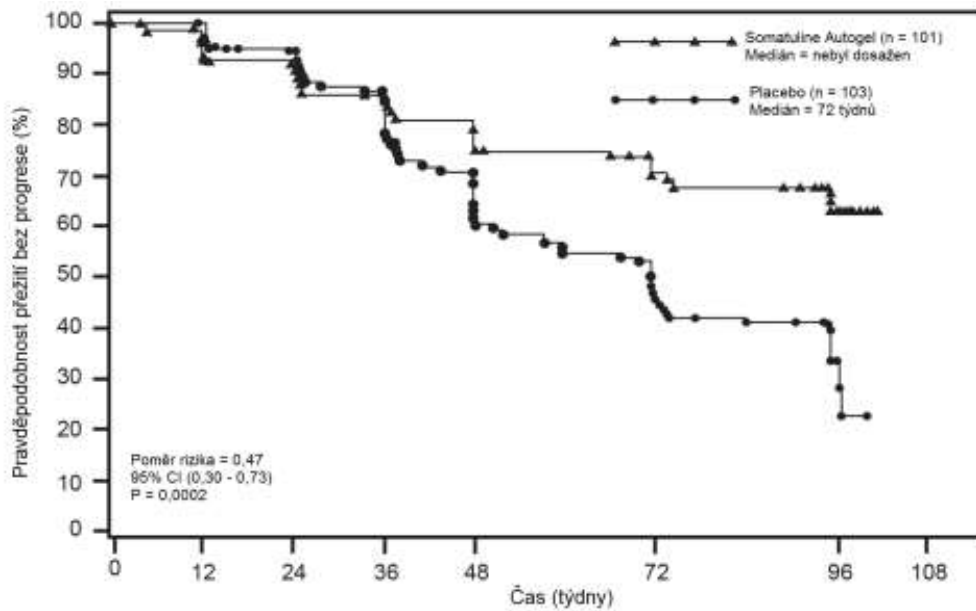
Celkově mělo 52,5% pacientů nálož tumoru v játrech $\leq 10\%$, 14,5% mělo nálož tumoru v játrech $> 10\%$ a $\leq 25\%$ a 33% mělo nálož tumoru v játrech $> 25\%$.

Primárním cílem bylo přežití bez progresu (PFS) měřeno buď jako doba do progresu dle RECIST 1.0 nebo doba do úmrtí během 96 týdnů od prvního podání léčby. Analýza PFS využila nezávislého centrálně hodnoceného radiologického hodnocení progresu.

Tabulka 1: Výsledky účinnosti studie fáze III

Medián přežití bez progresu (týdny)		Poměr rizika (95% CI)	Snížení rizika progresu nebo úmrtí	p-value
Somatuline Autogel (n=101)	Placebo (n=103)			
> 96 týdnů	72.00 týdnů (95% CI : 48.57, 96.00)	0.470 (0.304, 0.729)	53%	0.0002

Graf 1- Kaplan-Meierovy křivky přežití bez progresu

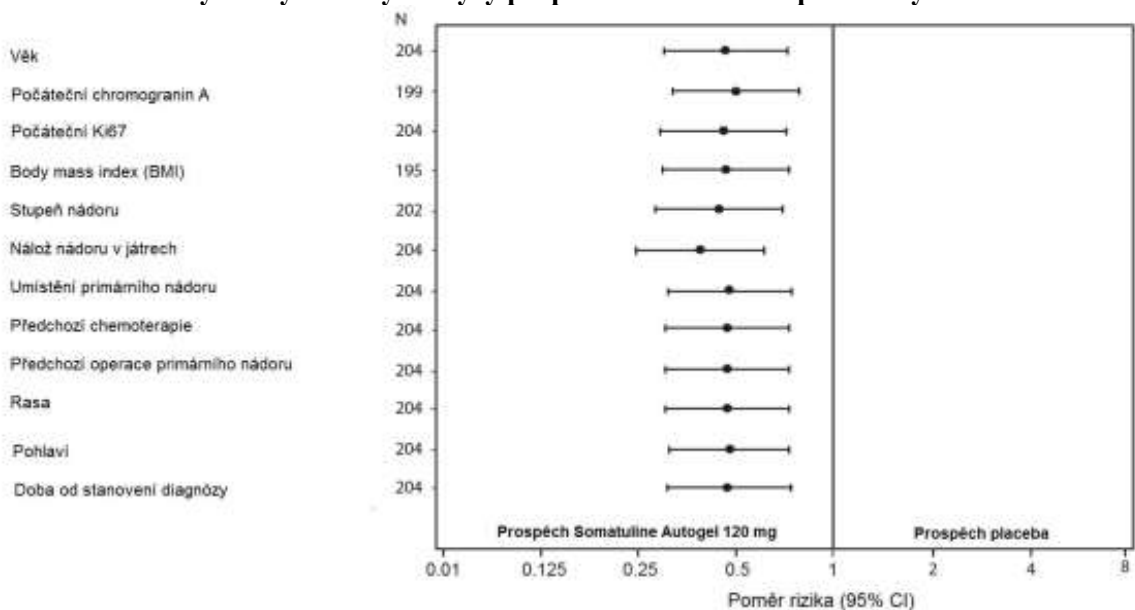


Počet subjektů stále v ohrožení	0	12	24	36	48	72	96	108
Somatuline Autogel	101	94	84	78	71	61	40	0
Placebo	103	101	87	76	59	43	26	0

Příznivý účinek lanreotidu na snížení rizika progresce nebo úmrtí byl konzistentní bez ohledu na lokalizaci primárního nádoru, nálož tumoru v játrech, předchozí chemoterapii, počátečním Ki67, stupni tumoru nebo dalších předem specifikovaných vlastnostech jak ukazuje Tabulka 2.

Klinicky relevantní přínos léčby s přípravkem Somatuline Autogel byl pozorován u pacientů s tumory pankreatu, středního střeva a jiného/neznámého původu, jak bylo v celkové populaci studie. Omezený počet pacientů s tumory zadního střeva (14/204) přispěl k obtížnosti interpretace výsledků v této podskupině. Dostupná data naznačovala nulový přínos lanreotidu u těchto pacientů.

Graf 2 – Výsledky Coxovy analýzy proporcionálních rizik proměnných PFS



Poznámka: Všechny poměry rizik jsou poměry rizik pro Somatuline Autogel versus placebo. Výsledky proměnných jsou odvozeny ze samostatných CoX PH modelů s podmínkami pro léčbu, progresi při počátečním vyšetření, předchozí léčbu při vstupu a podmínkami uvedenými na vertikální ose.

K přechodu z placeba do otevřené studie se Somatuline Autogelem během prodloužení studie došlo u 45,6% (47/103) pacientů.

Pediatrická populace

Evropská léková agentura rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Somatuline Autogel u všech podskupin pediatrické populace u akromegalie a hypofyzárního gigantismu (pro informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2). Evropská agentura pro léčivé přípravky uvedla gastroenteropankreatické tumory (s výjimkou neuroblastomu, neuroganglioblastomu, fechromocytomu) na seznam třídy výjimek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vlastní farmakokinetické parametry lanreotidu po intravenózním podání u zdravých dobrovolníků ukázaly limitovanou extravaskulární distribuci, s ustáleným stavem distribuce 16,1 l. Celková clearance byla 23,7 l/h, terminální poločas byl 1,14 hod. a střední pobytový čas byl 0,68 hod.

Ve studiích hodnotících exkreci bylo méně než 5 % lanreotidu vyloučeno do moči a méně než 0,5 % se objevilo nezměněno ve stolici, což naznačuje určitou biliární exkreci.

Po hlubokém subkutánním podání Somatuline Autogel 60, 90 a 120 mg zdravým dobrovolníkům koncentrace lanreotidu stoupá, až dosáhne průměrnou maximální sérovou koncentraci 4,25, 8,39 a 6,79 ng/ml. Tyto hodnoty C_{max} jsou dosaženy během prvního dne 8, 12 a 7 hodin po podání (střední hodnota). Od vrcholu sérová hladina koncentrace lanreotidu pomalu klesá podle kinetiky prvního řádu s terminálním eliminačním poločasem 23,3, 27,4 a 30,1 dne a 4 týdny po podání byly průměrné sérové hladiny lanreotidu 0,9, 1,11 a 1,69 ng/ml. Absolutní biologická dostupnost byla 73,4, 69,0 a 78,4 %.

Po hlubokém subkutánním podání Somatuline Autogel 60, 90 a 120 mg akromegalickým pacientům koncentrace lanreotidu stoupá, až dosáhne průměrnou maximální sérovou koncentraci 1,6, 3,5 a 3,1 ng/ml. Tyto hodnoty C_{max} jsou dosaženy během prvního dne 6, 6 a 24 hodin po podání. Od vrcholu sérová hladina koncentrace lanreotidu pomalu klesá podle kinetiky prvního řádu a 4 týdny po podání byly průměrné sérové hladiny lanreotidu 0,7, 1,0 a 1,4 ng/ml.

Ustáleného stavu sérových hladin lanreotidu bylo dosaženo v průměru po 4 injekcích každé 4 týdny. Po opakovaném podání dávky každé 4 týdny byly průměrné hodnoty C_{max} v ustáleném stavu 3,8, 5,7 a 7,7 ng/ml pro 60, 90 a 120 mg. Průměrné obdržené hodnoty C_{min} byly 1,8, 2,5 a 3,8 ng/ml. Flukтуаční index vrcholového koryta byl mírný a pohyboval se od 81 do 108 %.

Po hlubokém subkutánním podání Somatuline Autogel 60, 90 a 120 mg akromegalickým pacientům byl pozorován lineární farmakologický profil uvolňování.

V populační farmakokinetické analýze provedené u 290 pacientů s GEP-NET léčených přípravkem Somatuline Autogel 120 mg, byl pozorován rychlý počáteční nástup s průměrnými hodnotami C_{max} $7,49 \pm 7,58$ ng/ml, kterých bylo dosaženo během prvního dne po podání jediné injekce. Koncentrace rovnovážného stavu byly dosaženy po 5 injekcích přípravku Somatuline Autogel 120 mg podaných každých 28 dní a udržely se až do posledního hodnocení (až 96 týdnů po první injekci). Při rovnovážném stavu byly průměrné hodnoty C_{max} $13,9 \pm 7,44$ ng/ml a průměrné minimální sérové hladiny byly $6,56 \pm 1,99$ ng/ml. Průměrný zjevný terminální poločas byl $49,8 \pm 28,0$ dní.

Porucha funkce ledvin/jater

Subjekty s těžkou poruchou funkce ledvin vykazují zhruba dvojnásobný pokles celkové sérové clearance lanreotidu s následným zvýšením poločasu a AUC. U subjektů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater bylo pozorováno snížení clearance (30 %). Distribuční objem a střední pobytový čas se zvýšil u subjektů se všemi stupni hepatální insuficience.

Nebyl pozorován žádný účinek na clearance lanreotidu v rámci populační farmakokinetické analýzy pacientů s GEP-NETs zahrnující 165 pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (106 a 59 v tomto pořadí) léčených přípravkem Somatuline Autogel. Pacienti s GEP-NET s těžkou poruchou funkce ledvin nebyli studováni.

Pacienti s GEP-NET s hepatálním poškozením (dle Child-Pugh skóre) nebyli studováni.

Není nutné měnit počáteční dávku u pacientů s renálním nebo hepatálním poškozením, jelikož očekávaná sérová koncentrace lanreotidu u těchto populací je v rozmezí sérových koncentrací bezpečně tolerovaných u zdravých subjektů.

Starší pacienti

Starší subjekty vykazují zvýšení poločasu a střední doby rezidence v porovnání s mladými zdravými subjekty. Není nutné měnit počáteční dávku u starších pacientů, jelikož očekávaná sérová koncentrace lanreotidu u této populace je v rozmezí sérových koncentrací bezpečně tolerovaných u zdravých subjektů.

V populační farmakokinetické analýze pacientů s GEP-NETs zahrnující 122 pacientů ve věku od 65 do 85 let nebyl pozorován žádný účinek na clearance a distribuční objem lanreotidu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V neklinických studiích byly pozorovány účinky pouze při expozicích považovaných za dostatečně převyšující maximální expozici u člověka, což ukazuje na malý význam pro klinické použití.

Ve studiích karcinogenicity (bioassay) prováděných na potkanech a myších nebyly pozorovány žádné systémové neoplastické změny v dávkách přesahujících terapeutické dávky dosahované u lidí. Zvýšená incidence podkožních nádorů byla pozorována v místě injekce pravděpodobně v důsledku zvýšené frekvence dávky u zvířat (denně) v porovnání s měsíčním dávkováním u lidí, a proto nemusí být klinicky relevantní.

Ve standardních řadových *in vitro* a *in vivo* testech nevykazoval lanreotid žádný genotoxický potenciál.

Lanreotid nebyl teratogenní u potkanů a králíků. Embryonální/fetální toxicita byla pozorována u potkanů (zvýšená preimplantační ztráta) a u králíků (zvýšená postimplantační ztráta).

Reprodukční studie na březích potkanech, kterým byla podávána subkutánní injekce 30 mg/kg každé 2 týdny (pětinásobek dávky pro člověka, na základě srovnání povrchů těla), prokázaly snížení přežití embrya/plodu. Studie na březích králíků, kterým byla podávána subkutánní injekce v dávce 0,45 mg/kg/den (dvojnásobek terapeutických expozic pro člověka při maximální doporučené dávce 120 mg, na základě srovnání relativního povrchu těla), ukázaly snížené přežití plodu a zvýšené abnormality skeletu/měkkých tkání plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci, ledová kyselina octová (pro úpravu pH).

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po otevření ochranného laminátového sáčku má být přípravek bezprostředně podán.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po vyjmutí z chladničky může být přípravek v neotevřeném sáčku vrácen do chladničky (počet teplotních výkyvů nesmí přesáhnout tři) pro další uchovávání a pozdější použití za předpokladu, že byl takto uchováván po dobu dohromady nejdéle 72 hodin při teplotě nižší než 40 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Somatuline Autogel je dodáván v polypropylenové předplněné stříkačce vybavené automatickým bezpečnostním systémem s pístovou zátkou (z brombutylové pryže) a jehlou z nerezavějící oceli zakrytou plastovým krytem.

Každá předplněná stříkačka připravená k použití je vložena do plastové podložky, laminátového sáčku a krabičky.

Obsah balení

Krabička s jednou 0,5ml stříkačkou s nasazenou jehlou (1,2 mm x 20 mm).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Injekční roztok v předplněné stříkačce je připraven k použití.

K bezprostřednímu jednorázovému použití po otevření.

Je důležité, aby injekce přípravku byla podána přesně podle návodu uvedeného v příbalové informaci.

Nepoužívejte, jestliže je laminátový sáček poškozený nebo otevřený.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

SOMATULINE AUTOGEL 60 mg: 56/002/03-C

SOMATULINE AUTOGEL 120 mg: 56/004/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 1. 2003

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 5. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 7. 2023