

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
2015 -04- 23

gfu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Somatuline AUTOGEL, 60 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Somatuline AUTOGEL, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Somatuline AUTOGEL, 120 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lanreotyd 60 mg, 90 mg, 120 mg (w postaci lanreotydu octanu).

Każda fabrycznie napełniona ampułko-strzykawka zawiera przesycony roztwór lanreotydu octanu, o stężeniu odpowiadającym 0,246 mg lanreotydu w postaci zasady na 1 mg roztworu, co zapewnia rzeczywistą dawkę lanreotydu w jednej iniekcji wynoszącą odpowiednio 60 mg, 90 mg lub 120 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Roztwór biały do jasnożółtego, o półstałej konsystencji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Somatuline Autogel jest wskazany:

- w długotrwałym leczeniu chorych na akromegalię, gdy stężenie krążącego hormonu wzrostu (GH) i (lub) insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) pozostają nieprawidłowe po operacji i (lub) radioterapii oraz u pacjentów, u których nie jest możliwe przeprowadzenie operacji chirurgicznej i (lub) zastosowanie radioterapii. Celem postępowania terapeutycznego w akromegalii jest obniżenie stężeń GH i IGF-1, i o ile jest to możliwe, doprowadzenie ich do wartości prawidłowych.
- w leczeniu objawów związanych z akromegalią.
- w leczeniu guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami (patrz punkt 5.1).
- w leczeniu objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Akromegalia i leczenie objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi

Zalecana dawka początkowa wynosi od 60 do 120 mg podawana co 28 dni.

Na przykład u pacjentów leczonych uprzednio produktem Somatuline PR w dawce 30 mg co 14 dni, początkowa dawka produktu Somatuline Autogel powinna wynosić 60 mg co 28 dni, u pacjentów leczonych uprzednio produktem Somatuline PR w dawce 30 mg co 10 dni, początkowa dawka produktu Somatuline Autogel powinna wynosić 90 mg co 28 dni, natomiast u pacjentów leczonych uprzednio produktem

Somatuline PR w dawce 30 mg co 7 dni, początkowa dawka produktu Somatuline Autogel powinna wynosić 120 mg co 28 dni.

Następnie należy modyfikować dawkę leku w zależności od odpowiedzi pacjenta (mierzonej złagodzeniem objawów i (lub) obniżeniem stężeń GH i (lub) IGF-1).

W przypadku nie uzyskania pożądanej odpowiedzi, dawkę leku można zwiększyć.

W przypadku uzyskania odpowiedzi całkowitej (manifestującej się obniżeniem stężenia GH poniżej 1 ng/ml, normalizacją stężeń IGF-1 i (lub) ustąpieniem objawów) dawkę leku można zmniejszyć.

U pacjentów, u których analog somatostatyny zapewnia dobrą kontrolę objawów choroby, produkt Somatuline Autogel można wstrzykiwać w dawce 120 mg co 42 lub co 56 dni.

Na przykład, u pacjentów, u których uzyskano dobrą kontrolę za pomocą produktu Somatuline Autogel w dawce 60 mg podawanej co 28 dni, można kontynuować leczenie produktem Somatuline Autogel w dawce 120 mg podawanej co 56 dni, a u pacjentów, u których uzyskano dobrą kontrolę podając produkt Somatuline Autogel w dawce 90 mg co 28 dni, można kontynuować leczenie produktem Somatuline Autogel w dawce 120 mg co 42 dni.

Długoterminowe monitorowanie objawów oraz stężeń GH i IGF-1 należy prowadzić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami.

Zalecana dawka to jedno wstrzyknięcie produktu Somatuline Autogel 120 mg podawane co 28 dni. Leczenie produktem Somatuline Autogel 120 mg należy prowadzić tak długo, jak jest to konieczne w celu kontroli guza.

Niewydolność nerek i (lub) wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na szeroki zakres dawek terapeutycznych lanreotydu (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na szeroki zakres dawek terapeutycznych lanreotydu (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Produkt Somatuline Autogel należy wstrzykiwać głęboko podskórną w górny zewnętrzny kwadrant pośladka.

W przypadku pacjentów leczonych z powodu akromegalii lub objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi, którzy otrzymują stabilną dawkę produktu Somatuline Autogel oraz po odpowiednim przeszkoleniu, produkt może być podany samodzielnie przez pacjenta lub przez przeszkoloną osobę. W przypadku samodzielnego podania leku iniekcje należy podawać w górną, zewnętrzną powierzchnię uda.

Decyzję o tym, czy pacjent może wykonywać iniekcje samodzielnie, czy powinna je podawać przeszkolona osoba, powinien podjąć lekarz.

Niezależnie od miejsca wykonania iniekcji, nie należy przy tym tworzyć fałdu skóry, a igłę należy wprowadzać z sposób zdecydowany, na całą jej długość, prostopadle do powierzchni skóry.

Iniekcje należy podawać naprzemiennie po lewej i prawej stronie ciała.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na somatostatynę, pochodne peptydy lub na 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 też pacjenci mogą wymagać okresowego monitorowania.

Badania farmakologiczne przeprowadzone na zwierzętach i u ludzi wykazały, że lanreotyd, podobnie jak somatostatyna i jej analogi, może hamować wydzielanie insuliny i glukagonu. W związku z tym u pacjentów leczonych produktem Somatuline Autogel może wystąpić hipoglikemia lub hiperglikemia. Rozpoczynając leczenie lanreotydem należy kontrolować stężenie glukozy we krwi, a u pacjentów chorych na cukrzycę należy odpowiednio zmodyfikować leczenie przeciwcukrzycowe.

W trakcie leczenia lanreotydem pacjentów z akromegalią obserwowano niewielkie zahamowanie czynności gruczołu tarczowego, chociaż wystąpienie klinicznej niedoczynności tarczycy jest rzadkie. O ile jest to wskazanie kliniczne, należy przeprowadzić testy oceniające czynność tarczycy.

Podczas leczenia lanreotydem u pacjentów bez wcześniejszych zaburzeń kardiologicznych może dojść do zwolnienia akcji serca, które jednak nie musi prowadzić do przekroczenia progu bradykardii. U pacjentów z chorobą serca 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

Działanie produktu Somatuline Autogel na układ pokarmowy może skutkować zmniejszeniem wchłaniania jelitowego innych leków stosowanych jednocześnie, 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 się lanreotydu z białkami surowicy.

Ograniczone dane z literatury wskazują, że jednoczesne podawanie analogów somatostatyny i bromokryptyny może zwiększać dostępną bromokryptynę.

Jednoczesne podawanie leków indukujących bradykardię (np. beta-adrenolityków) może wywierać addytywny efekt na czynność serca, nieco zwolnioną wskutek podawania lanreotydu. Konieczne może być dostosowanie dawki tych leków przy ich jednoczesnym stosowaniu.

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 takie działanie, inne leki o wąskim 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 działania teratogennego w okresie organogenezy, związanego ze stosowaniem lanreotydu. W dawkach przewyższających terapeutyczne dawki stosowane u ludzi, u samic szczurów obserwowano zmniejszoną płodność wskutek zahamowania sekrecji GH.

Dane kliniczne:

Dane pochodzące z obserwacji ograniczonej liczby ciężarnych z ekspozycją na lanreotyd nie wykazały niekorzystnego działania lanreotydu na przebieg ciąży oraz zdrowie płodu i (lub) noworodka. Dotychczas nie uzyskano innych, odpowiednich danych epidemiologicznych.

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

Karmienie piersią:

Nie wiadomo, czy lanreotyd przenika do mleka ludzkiego.

Ponieważ wiele produktów przenika do mleka ludzkiego, należy zachować ostrożność przy podawaniu lanreotydu kobietom karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Chociaż ustalono, że produkt nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, podczas stosowania produktu Somatuline Autogel 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 ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$).

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

Profil działań niepożądanych jest podobny jak przy stosowaniu tego leku we wszystkich wskazaniach.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Dane dotyczące bezpieczeństwa zgromadzone po wprowadzeniu produktu do obrotu (częstość nieznana)
<i>Badania diagnostyczne</i>		wzrost aktywności AlAT*, nieprawidłowa aktywność AspAT*, nieprawidłowe stężenie AlAT*, wzrost stężenia bilirubiny we krwi*, wzrost stężenia glukozy we krwi*, wzrost stężenia hemoglobiny glikozylowanej*, zmniejszenie masy	wzrost aktywności AspAT*, wzrost aktywności fosfatazy zasadowej we krwi*, nieprawidłowe stężenie bilirubiny we krwi*, spadek stężenia sodu we krwi*	

		ciała, zmniejszenie aktywności enzymów trzustkowych**		
<i>Zaburzenia serca</i>		bradykardia zatokowa*		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		ból głowy, zawroty głowy, ospałość**		
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	biegunka, stolce*, wolne brzocho ból	nudności, wymioty, zaparcia, wzdęcia, uczucie pełności, uczucie dyskomfortu w brzuchu, dyspepsja, biegunka tłuszczowa**	nieprawidłowe zabarwienie stolca*	zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		łyśnienie, hipotrychoza*		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Hipoglikemia, zmniejszenie apetytu**, hiperglikemia, cukrzyca		
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>			uderzenia gorąca*	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		astenia*, zmęczenie, reakcje w miejscu podania (ból, zgrubienie, stwardnienie, guzek, świąd)		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	kamica żółciowa	poszerzenie przewodów żółciowych*		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>			bezsenność*	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		ból mięśniowo-szkieletowy**, ból mięśniowy**		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>				reakcje alergiczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, 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 podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych

Działalność Produktów Lekowych Urzędu Rejestracji Produktów Lekowych, 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

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się 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 jest inhibitorem różnych funkcji endokrynnych, neuroendokrynnych, egzokrynnych i parakrynnych. 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. Lanreotyd wykazuje wyższą aktywność niż naturalna somatostatyna oraz cechuje się dłuższym czasem działania.

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 zmniejsza także stężenie chromograniny A w osoczu i 5-HIAA (kwas 5-hydroksyindoloocetowy) w moczu u pacjentów z guzami GEP-NET i podwyższonym stężeniem tych markerów nowotworowych.

Lanreotyd wyraźnie hamuje poposiłkowy wzrost przepływu w tętnicy kręzkowej górnej i żyły wrotnej. Lanreotyd znacznie obniża stymulowane prostaglandyną E1 wydzielanie wody, sodu, potasu i chlorków do światła jelita czczego. Lanreotyd obniża stężenie prolaktyny u przewlekle leczonych pacjentów chorych na akromegalię.

W badaniu otwartym podawano Somatuline Autogel 120 mg co 28 dni przez okres 48 tygodni grupie 90 nieleczonych wcześniej pacjentów z akromegalią ze zdiagnozowanym makrogruczolakiem przysadki. U 63% pacjentów zaobserwowano zmniejszenie objętości guza o $\geq 20\%$ (95% CI: 52%-73%). W 48 tygodniu objętość guza zmniejszona była średnio o 26,8%, stężenie hormonu wzrostu wynosiło poniżej 2,5 µg/l u 77,8% pacjentów, a poziom IGF-1 unormował się u 50% pacjentów. U 43,5% pacjentów zaobserwowano normalizację stężenia IGF-1 przy równoczesnym stężeniu hormonu wzrostu poniżej 2,5 µg/l. Większość pacjentów zgłaszała wyraźne złagodzenie objawów akromegalii takich jak zmęczenie, nadmierna potliwość, bóle stawów oraz obrzęk tkanek miękkich. Od 12 tygodnia zaobserwowano zarówno szybkie jak i trwałe zmniejszenie objętości guza, a także obniżenie stężenia hormonu wzrostu oraz IGF-1. Z badania wykluczeni zostali pacjenci, u których planowano przeprowadzenie operacji przysadki lub radioterapii w okresie trwania badania.

96-tygodniowe, o wyznaczonym czasie trwania, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, kontrolowane placebo badanie kliniczne fazy III z zastosowaniem produktu Somatuline Autogel przeprowadzono z udziałem pacjentów z guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi w celu oceny antyproliferacyjnego działania lanreotydu.

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej Somatuline Autogel 120 mg co 28 dni (n=101) lub do grupy placebo (n=103). Randomizację stratyfikowano w zależności od uprzedniego leczenia w chwili przystąpienia do badania oraz obecności/braku progresji w chwili rozpoczęcia badania wg kryteriów RECIST 1.0 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) podczas fazy przesiewowej trwającej od 3 do 6 miesięcy.

U pacjentów występowały przerzuty oraz (lub) miejscowo zaawansowane, nieoperacyjne guzy o histologicznie potwierdzonym wysokim lub umiarkowanie wysokim stopniu zróżnicowania, umiejscowione przede wszystkim w trzustce (44,6% pacjentów), środkowej części prajelita (35,8% pacjentów), końcowej części prajelita (6,9% pacjentów) lub w innej/nieznanej lokalizacji pierwotnej (12,7% pacjentów).

U 69% pacjentów z guzami GEP-NET stwierdzono 1. stopień zaawansowania choroby (G1), zdefiniowany jako indeks proliferacyjny Ki67 $\leq 2\%$ (50,5% całkowitej populacji pacjentów) lub indeks mitotyczny < 2 mitozy/10 HPF (18,5% całkowitej populacji pacjentów), a u 30% pacjentów stopień zaawansowania guzów GEP-NET był niższy i mieścił się w dolnym zakresie 2. stopnia (G2) (zdefiniowany jako indeks Ki67 $> 2\% - \leq 10\%$). W przypadku 1% pacjentów informacja dotycząca stopnia zaawansowania guza była niedostępna. Do badania nie włączono pacjentów z guzami GEP-NET G2 z wyższym indeksem proliferacji komórkowej (Ki 67 $> 10\% - \leq 20\%$) oraz pacjentów z guzami neuroendokrynnymi GEP G3 (indeks Ki 67 $> 20\%$).

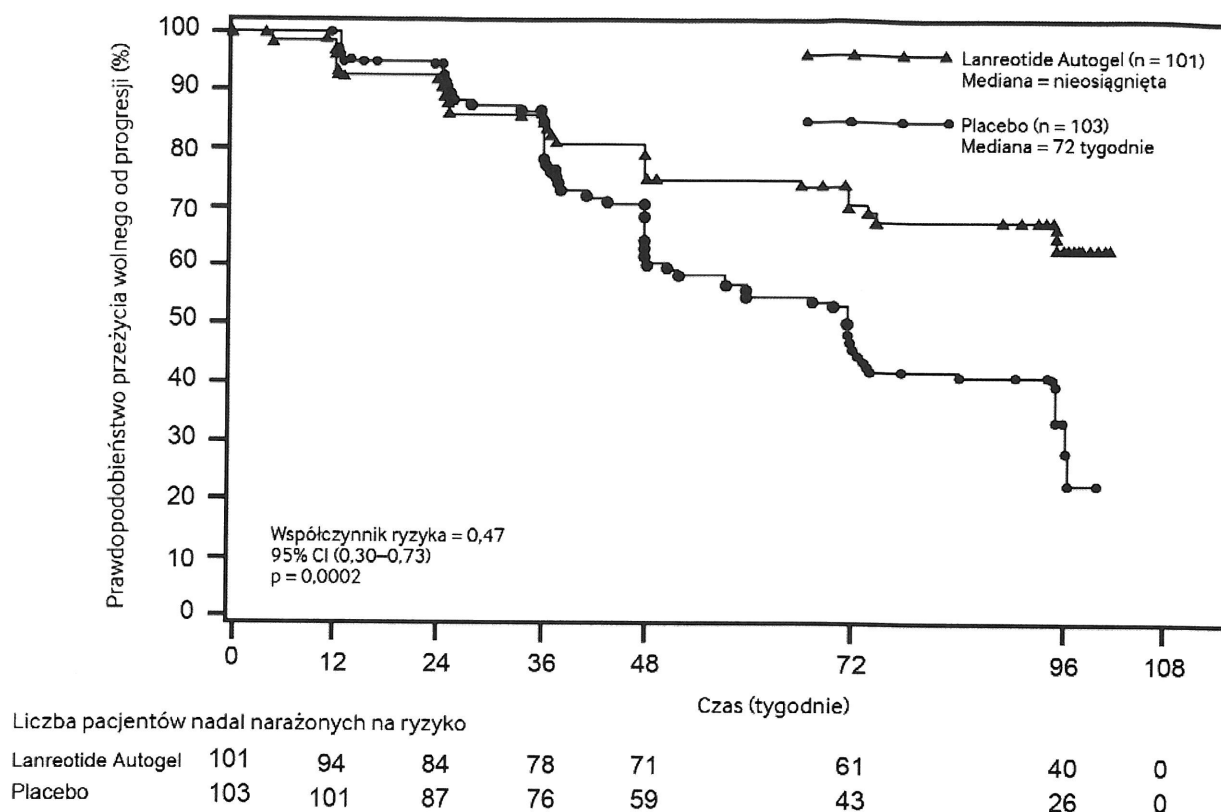
Ogółem, u 52,5% pacjentów stopień zajęcia wątroby wynosił $\leq 10\%$, u 14,5% > 10 i $\leq 25\%$, a u 33% pacjentów wynosił on $> 25\%$.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji (PFS) zdefiniowany jako czas do wystąpienia progresji wg kryteriów RECIST 1.0 lub zgonu w okresie 96 tygodni od pierwszego podania produktu. Analiza PFS opierała się na niezależnej, radiologicznej ocenie progresji przeprowadzonej centralnie.

Tabela 1: Dane skuteczności z badania fazy III

Mediana czasu wolnego od progresji (tygodnie)		Współczynnik ryzyka (95% CI)	Zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu	Wartość p
Somatuline Autogel (n=101)	Placebo (n=103)			
> 96 tygodni	72,00 tygodnie (95% CI : 48,57; 96,00)	0,470 (0,304; 0,729)	53%	0,0002

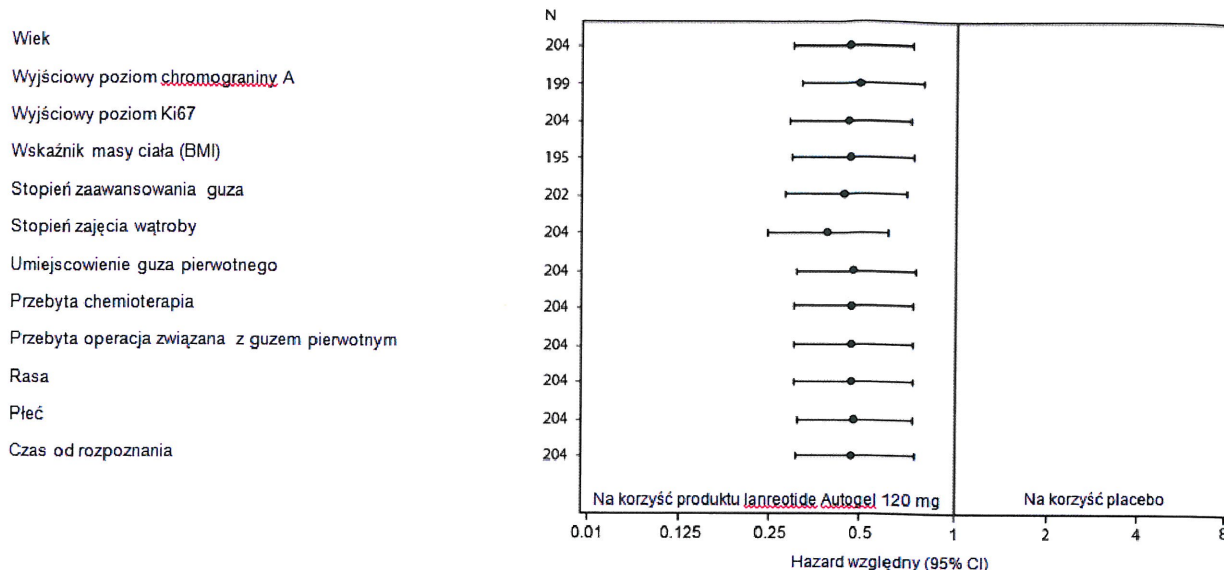
Rycina 1 : Estymatory Kaplana-Meiera dla czasu do progresji guza



Korzystne działanie lanreotydu w zmniejszeniu ryzyka progresji lub zgonu było spójne niezależnie od umiejscowienia guza pierwotnego, stopnia zajęcia wątroby, uprzedniej chemioterapii, wyjściowej wartości Ki67, stopnia zaawansowania guza lub innych parametrów przedstawionych na Ryc. 2.

Klinicznie istotne korzyści z leczenia Somatuline Autogel obserwowano u pacjentów z guzami trzustki, środkowej części prąjelita i innym/nieznany ogniskiem pierwotnym, jak i w całej populacji badania. Ograniczona liczba pacjentów z guzami końcowej części prąjelita (14/204) przyczyniała się do trudności w interpretacji wyników w tej podgrupie. Dostępne dane wskazują na brak korzyści ze stosowania lanreotydu u tych pacjentów.

Rycina 2 – Wyniki analizy PFS metodą z zastosowaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa



Uwaga: Wszystkie wartości HR są współczynnikami ryzyka dla lanreotide Autogel względem placebo. Wyniki uzyskane dla współzmiennych pochodzą z osobnych modeli proporcjonalnego ryzyka Coxa uwzględniających terapię, progresję początkową, przebyte leczenie w chwili przystąpienia do badania oraz czynnik oznaczony na osi pionowej.]

Zmiana terapii z placebo na Somatuline Autogel w otwartym przedłużeniu badania miała miejsce u 45,6% (47/103) pacjentów.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Somatuline Autogel we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w akromegalii i gigantyzmie przysadkowym (stosowanie u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2). Europejska Agencja Leków wymieniła guzy neuroendokrynne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (z wyłączeniem nerwiaka płodowego, nerwiaka płodowego zwojowego i guza chromochłonnego nadnerczy) w wykazie klas objętych zwolnieniem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po dożylnym podaniu lanreotydu zdrowym ochotnikom obserwuje się ograniczoną dystrybucję pozanaczyniową, przy czym objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła 16,1 l. Całkowity klirens wynosił 23,7 l/h, końcowy okres półtrwania – 1,14 godziny, a średni czas pozostawania lanreotydu w organizmie – 0,68 godziny.

Badania oceniające wydalanie wskazują, że mniej niż 5% lanreotydu wydalone jest z moczem i mniej niż 0,5% w kale, co wskazuje na niewielkie wydalanie z żółcią.

Po głębokim podskórnym podaniu produktu Somatuline Autogel 60, 90 i 120 mg zdrowym ochotnikom stężenia lanreotydu wzrosły, osiągając przeciętne maksymalne stężenia w surowicy wynoszące 4,25, 8,39 i 6,79 ng/ml. Takie wartości C_{max} osiągnięto w pierwszym dniu po podaniu leku po 8, 12 i 7 godzinach (wartości średnie). Od szczytowych stężeń lanreotydu w surowicy jego stężenia zmniejszają się powoli według kinetyki pierwszego rzędu, z połowicznym okresem końcowej eliminacji, wynoszącym odpowiednio 23,3, 27,4 i 30,1 dni. 4 tygodnie po podaniu produktu średnie stężenia lanreotydu w surowicy wynosiły odpowiednio 0,9, 1,11 i 1,69 ng/ml. Bezwzględna biodostępność wynosiła 73,4, 69,0 i 78,4%.

Po głębokim podskórnym podaniu produktu Somatuline Autogel 60, 90 i 120 mg pacjentom z akromegalią stężenia lanreotydu wzrosły, osiągając przeciętne maksymalne stężenia w surowicy wynoszące 1,6, 3,5 i 3,1 ng/ml. Takie wartości C_{max} osiągnięto w pierwszym dniu po podaniu leku po 6, 6 i 24 godzinach. Od szczytowych stężeń lanreotydu w surowicy jego stężenia zmniejszają się powoli według kinetyki pierwszego rzędu. 4 tygodnie po podaniu średnie stężenia lanreotydu w surowicy wynosiły odpowiednio 0,7, 1,0 i 1,4 ng/ml.

Stabilne stężenie lanreotydu zostaje osiągnięte przeciętnie po podaniu 4 iniekcji co 4 tygodnie. Po podaniu powtarzanych dawek co 4 tygodnie przeciętne wartości C_{max} w stanie stabilnym wynosiły 3,8, 5,7 i 7,7 ng/ml dla Somatuline Autogel 60, 90 i 120 mg, przeciętne uzyskane wartości C_{min} wynosiły 1,8, 2,5 i 3,8 ng/ml. Wskaźnik fluktuacji "peak trough" był umiarkowany i mieścił się w zakresie od 81 do 108%.

Obserwowano liniową kinetykę uwalniania lanreotydu po głębokim podskórnym podaniu produktu Somatuline Autogel 60, 90, 120 mg u pacjentów z akromegalią.

Najniższe stężenie lanreotydu w surowicy uzyskane po trzech głębokich podskórnych podaniach produktu Somatuline Autogel 60 mg, 90 mg, 120 mg, podawanych co 28 dni, jest podobne do najniższego stężenia lanreotydu uzyskanego u chorych na akromegalię wcześniej leczonych domięśniowym podaniem lanreotydu 30 mg w postaci mikrocząsteczek o przedłużonym uwalnianiu (Somatuline PR) odpowiednio co 14, 10, 7 dni.

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej 290 pacjentów z guzami GEP-NET przyjmujących Somatuline Autogel 120 mg obserwowano początkowe szybkie uwalnianie ze średnimi wartościami C_{max} wynoszącymi $7,49 \pm 7,58$ ng/ml już w pierwszym dniu po wykonaniu jednej iniekcji. Stężenia w fazie stacjonarnej były osiągane po wykonaniu 5 iniekcji produktu Somatuline Autogel 120 mg co 28 dni i utrzymywały się aż do końcowej oceny (maksymalnie 96 tygodni po pierwszej iniekcji). W stanie stacjonarnym średnie wartości C_{max} wynosiły $13,9 \pm 7,44$ ng/ml, a średnie minimalne stężenia w surowicy wynosiły $6,56 \pm 1,99$ ng/ml. Średni pozorny okres półtrwania wynosił $49,8 \pm 28,0$ dni.

Niewydolność nerek i (lub) wątroby

U osób z ciężką niewydolnością nerek stwierdza się około 2-krotny spadek całkowitego klirensu lanreotydu w surowicy, a w konsekwencji wzrost okresu półtrwania i AUC. U osób z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby obserwuje się redukcję klirensu (30%). U osób z niewydolnością wątroby o wszystkich stopniach zaawansowania wzrasta objętość dystrybucji i średni czas obecności leku w organizmie.

Nie zaobserwowano wpływu na klirens lanreotydu w populacyjnej analizie farmakokinetycznej pacjentów z guzami GEP-NET, w tym 165 osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (odpowiednio 106 i 59) leczonych produktem Somatuline Autogel. Nie badano pacjentów z guzami GEP-NET z ciężką niewydolnością nerek. Nie badano pacjentów z guzami GEP-NET z niewydolnością wątroby (wg klasyfikacji Child-Pugh).

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

Nie zaobserwowano wpływu wieku na klirens i objętość dystrybucji lanreotydu w populacyjnej analizie farmakokinetycznej pacjentów z guzami GEP-NET, w tym 122 osób w wieku 65–85 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

- W badaniach rakotwórczości, przeprowadzonych u szczurów i myszy, nie zaobserwowano zmian nowotworowych w dawkach przewyższających dawki terapeutyczne u ludzi. Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania guzów podskórnych w miejscach iniekcji, prawdopodobnie wskutek zwiększonej częstości dawkowania u zwierząt (codziennie), w porównaniu do dawkowania co miesiąc u ludzi; stąd obserwacja ta może nie być istotna klinicznie.
- W standardowych zestawach testów *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono potencjału genotoksycznego lanreotydu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

Kwas octowy lodowaty (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po otwarciu laminowanej torebki ochronnej produkt należy podać jak najszybciej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka-strzykawka (z przezroczystego polipropylenu) z dopasowanym automatycznym systemem zabezpieczającym, igłą (1,2 mm x 20 mm) (ze stali nierdzewnej), plastikową osłonką igły (LDPE) oraz zatyczką (z gumy bromobutyłowej). Ampułka-strzykawka jest zapakowana w laminowaną torebkę (politetraftalan etylenu/aluminium/polietylen) oraz pudełko tekturowe.

1 ampułka-strzykawka o pojemności 0,5 ml z igłą i automatycznym systemem zabezpieczającym.

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

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest gotowy do użycia.

Do natychmiastowego jednorazowego podania po pierwszym otwarciu opakowania.

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

Nie należy stosować produktu, jeśli laminowana torebka jest uszkodzona lub otwarta.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ipsen Pharma
65 Quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Somatuline AUTOGEL, 60 mg: Pozwolenie nr 10944

Somatuline AUTOGEL, 90 mg: Pozwolenie nr 10945

Somatuline AUTOGEL, 120 mg: Pozwolenie nr 10946

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.11.2014 r.

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

27.02.2015 r.