CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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 ampułko-strzykawka zawiera przesycony roztwór lanreotydu octanu w postaci zasady, o stężeniu odpowiadającym 0,246 mg lanreotydu 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.

Biały do jasnożółtego, lepki, przesycony roztwór.

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

Produkt leczniczy Somatuline Autogel dostępny jest w trzech dawkach: 60 mg, 90 mg i 120 mg lanreotydu.

<u>Akromegalia</u>
Zalecana dawka początkowa wynosi od 60 do 120 mg podawana co 28 dni.

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

W przypadku nieuzyskania pożądanej odpowiedzi, dawkę leku można zwiększyć.
Dawkę można zwiększyć, jeśli stężenie GH przekracza 2,5 ng/ml.

W przypadku stężeń GH w zakresie od 2,5 ng/ml do 1 ng/ml, dawkę można utrzymać, jeśli zależny od wieku poziom IGF-1 jest prawidłowy.

W przypadku uzyskania całkowitej kontroli (obniżenie stężenia GH poniżej 1 ng/ml, normalizacja stężenia IGF-1 i (lub) ustąpienie objawów) dawkę leku można zmniejszyć.

U pacjentów, u których analog somatostatyny zapewnia dobrą kontrolę objawów choroby, produkt leczniczy Somatuline Autogel można wstrzykiwać w dawce 120 mg co 42 lub 56 dni.
Na przykład, u pacjentów, u których uzyskano dobrą kontrolę za pomocą produktu leczniczego Somatuline Autogel w dawce 60 mg podawanej co 28 dni, można kontynuować leczenie produktem leczniczym Somatuline Autogel w dawce 120 mg podawanej co 56 dni, a u pacjentów, u których uzyskano dobrą kontrolę podając produkt leczniczy Somatuline Autogel w dawce 90 mg co 28 dni, można kontynuować leczenie produktem leczniczym 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 objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi
Zalecana dawka początkowa wynosi od 60 do 120 mg podawana co 28 dni.

Następnie należy dostosować dawkę indywidualnie w zależności od stopnia ustąpienia objawów. Maksymalna zalecana dawka to 120 mg co 28 dni.

U pacjentów, u których analog somatostatyny zapewnia dobrą kontrolę objawów choroby, produkt leczniczy Somatuline Autogel można wstrzykiwać w dawce 120 mg co 42 lub 56 dni.
Na przykład, u pacjentów, u których uzyskano dobrą kontrolę za pomocą produktu leczniczego Somatuline Autogel w dawce 60 mg podawanej co 28 dni, można kontynuować leczenie produktem leczniczym Somatuline Autogel w dawce 120 mg podawanej co 56 dni, a u pacjentów, u których uzyskano dobrą kontrolę podając produkt leczniczy Somatuline Autogel w dawce 90 mg co 28 dni, można kontynuować leczenie produktem leczniczym Somatuline Autogel w dawce 120 mg co 42 dni.
Należy ściśle monitorować objawy po zmianie leczenia obejmującej dłuższe odstępy między dawkami.

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 leczniczego Somatuline Autogel 120 mg podawane co 28 dni. Leczenie produktem leczniczym Somatuline Autogel 120 mg należy prowadzić tak długo, jak jest to konieczne w celu kontroli guza.

Zaburzenia czynności 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 Właściwości farmakokinetyczne).

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 Właściwości farmakokinetyczne).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu leczniczego Somatuline Autogel u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Somatuline Autogel należy wstrzykiwać głęboko podskórnie w górny zewnętrzny kwadrant pośladka lub w górną zewnętrzną część uda.

W przypadku pacjentów, którzy otrzymują stałą dawkę produktu Somatuline Autogel oraz po odpowiednim przeszkoleniu przez pracownika służby zdrowia, 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 dotyczącą tego, czy pacjent może wykonywać iniekcje samodzielnie, czy powinna je podawać przeszkolona osoba, powinien podjąć pracownik służby zdrowia.
Niezależnie od miejsca wykonania iniekcji, nie należy przy tym tworzyć fałdu skóry, a igłę należy wprowadzać w 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 substancję czynną, somatostatynę, pochodne peptydy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kamica żółciowa i powikłania kamicy żółciowej
Lanreotyd może hamować motorykę pęcherzyka żółciowego i przyczyniać się do powstawania kamieni żółciowych. Dlatego pacjenci mogą wymagać okresowego monitorowania. W przypadku długotrwałego leczenia zaleca się wykonywanie badania echograficznego pęcherzyka żółciowego przed leczeniem oraz co 6 miesięcy (patrz punkt 4.8).
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.

Hiperglikemia i hipoglikemia
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 lanreotydem może wystąpić hipoglikemia lub hiperglikemia. Rozpoczynając leczenie lanreotydem, należy kontrolować stężenie glukozy we krwi, a gdy dawka zostanie zmieniona należy odpowiednio zmodyfikować leczenie przeciwcukrzycowe.

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

Bradykardia
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).

Czynność trzustki
U niektórych pacjentów leczonych lanreotydem z powodu guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego i trzustki obserwowano zewnątrzwydzielniczą niewydolność trzustki (ang. *pancreatic exocrine insufficiency* – PEI). Objawy PEI mogą obejmować stolce tłuszczowe, luźne stolce, wzdęcia brzucha i utratę masy ciała. U pacjentów z tymi objawami należy rozważyć badania przesiewowe i odpowiednie leczenie PEI zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Monitorowanie guza przysadki mózgowej
U pacjentów z akromegalią stosowanie lanreotydu nie zwalnia z konieczności monitorowania objętości guza przysadki mózgowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Działanie lanreotydu 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 dostępność bromokryptyny.

W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Somatuline Autogel z insuliną i lekami przeciwcukrzycowymi może być konieczne dostosowanie dawek insuliny i leków przeciwcukrzycowych. Ryzyko hipoglikemii lub hiperglikemii: zmniejszenie lub zwiększenie wydzielania endogennego glukagonu może zmniejszyć konieczność leczenia przeciwcukrzycowego.
Podczas leczenia lanreotydem należy zwiększyć samokontrolę glikemii i w razie potrzeby dostosować dawkowanie leków przeciwcukrzycowych.

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 metabolizowane głównie przez CYP3A4, o wąskim indeksie terapeutycznym, (np. chinidyna, terfenadyna), należy stosować z zachowaniem ostrożności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania lanreotydu u kobiet w okresie ciąży.
Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, ale nie wykazały działania teratogennego (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.
W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania lanreotydu w okresie ciąży.

Karmienie piersią:
Nie wiadomo, czy lanreotyd przenika do mleka ludzkiego.
Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.
Produktu leczniczego Somatuline Autogel nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność
U samic szczurów zaobserwowano zmniejszoną płodność z powodu hamowania wydzielania GH podczas podawania dawek przekraczających dawki terapeutyczne stosowane u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Somatuline Autogel wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Zgłaszano jednak występowanie zawrotów głowy podczas stosowania produktu leczniczego Somatuline Autogel (patrz punkt 4.8). 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 (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
Najczęściej występujące działania niepożądane podczas leczenia lanreotydem to zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (najczęściej zgłaszano biegunkę i ból brzucha, przemijający, zwykle o nasileniu łagodnym do umiarkowanego), kamicę żółciową (często bezobjawową) oraz reakcje w miejscu podania (ból, guzek lub stwardnienie).
Profil działań niepożądanych jest podobny przy stosowaniu tego leku we wszystkich wskazaniach.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Dane dotyczące bezpieczeństwa zgromadzone po wprowadzeniu produktu do obrotu (częstość nieznana)
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje alergiczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja, nadwrażliwość)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipoglikemia, zmniejszenie apetytu**, hiperglikemia, cukrzyca		
Zaburzenia psychiczne			bezsenność*	
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, zawroty głowy, ospałość**		
Zaburzenia serca		bradykardia zatokowa*		
Zaburzenia naczyniowe			uderzenia gorąca*	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wolne stolce*, ból brzucha	nudności, wymioty, zaparcia, wzdęcia, uczucie pełności, uczucie dyskomfortu w brzuchu*, dyspepsja, biegunka tłuszczowa**	nieprawidłowe zabarwienie stolca*	zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	kamica żółciowa	poszerzenie przewodów żółciowych*		zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łysienie, hipotrychoza*		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból mięśniowo-szkieletowy**, ból mięśniowy**		

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia, zmęczenie, reakcje w miejscu podania (ból, zgrubienie, stwardnienie, guzek, świąd)		ropień w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne		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 ciała, zmniejszenie aktywności enzymów trzustkowych**	wzrost aktywności AspAT*, wzrost aktywności fosfatazy zasadowej we krwi*, nieprawidłowe stężenie bilirubiny we krwi*, spadek stężenia sodu we krwi*	

* 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 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
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony przysadki mózgowej i podwzgórza i ich analogi; somatostatyna i jej analogi, kod ATC: H01CB03

Mechanizm działania

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-hydroksyindolooctowy) w moczu u pacjentów z guzami GEP-NET i podwyższonym stężeniem tych markerów nowotworowych. Lanreotyd wyraźnie hamuje poposiłkowy wzrost przepływu w tętnicy krezkowej górnej i żyle 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.

U pacjentów z akromegalią lanreotyd może powodować zmniejszenie objętości tkanki nowotworowej.

W badaniu pojedynczo zaślepionym, bez grupy kontrolnej podawano produkt leczniczy Somatuline Autogel 120 mg co 28 dni przez okres 48 tygodni grupie 90 nieleczonych wcześniej pacjentów z akromegalią ze zdiagnozowanym makrogruczolakiem przysadki, u których nie zamierzano przeprowadzić operacji ani radioterapii.

Chociaż wskaźnik odpowiedzi nie osiągnął istotności statystycznej, zmniejszenie objętości guza ≥ 20% zaobserwowano u 56/89 pacjentów (63%, 95% CI: 52%-73%) w 48. tygodniu.

W 48 tygodniu objętość guza zmniejszona była średnio o 26,8%.

W 48 tygodniu 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 ból głowy (38,7%), zmęczenie (56,5%), nadmierna potliwość (66,1%), bóle stawów (59,7%) oraz obrzęk tkanek miękkich (66,1%).
Zarówno szybkie jak i trwałe zmniejszenie objętości guza, a także obniżenie stężenia hormonu wzrostu oraz IGF-1 obserwowano od 12 tygodnia i utrzymywało się przez 48 tygodni.
96-tygodniowe, o wyznaczonym czasie trwania, randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo badanie kliniczne fazy III z zastosowaniem produktu leczniczego 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 produkt leczniczy 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.

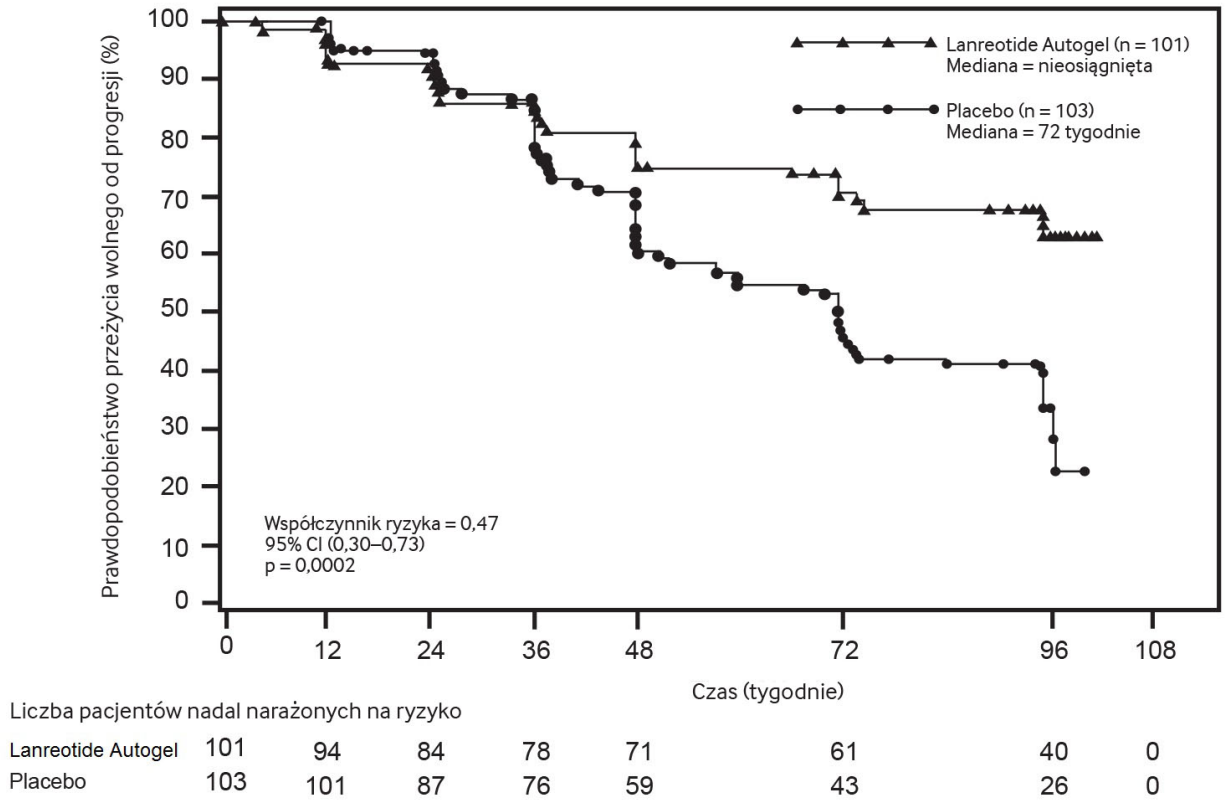
U pacjentów występowały przerzuty i (lub) miejscowo zaawansowane, nieoperacyjne guzy o histologicznie potwierdzonym wysokim lub umiarkowanie wysokim stopniu zróżnicowania, umiejscowione przede wszystkim w trzustce (44,6% pacjentów), środkowej części prajelita (35,8% pacjentów), końcowej części prajelita (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 ≤ 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% - ≤ 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 (Ki67 > 10% - ≤ 20%) oraz pacjentów z guzami neuroendokrynnymi GEP G3 (indeks Ki67 > 20%).
Ogółem, u 52,5% pacjentów stopień zajęcia wątroby wynosił ≤ 10%, u 14,5% wynosił > 10 i ≤ 25%, a u 33% pacjentów wynosił on > 25%.
Pierwszorzędowym 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

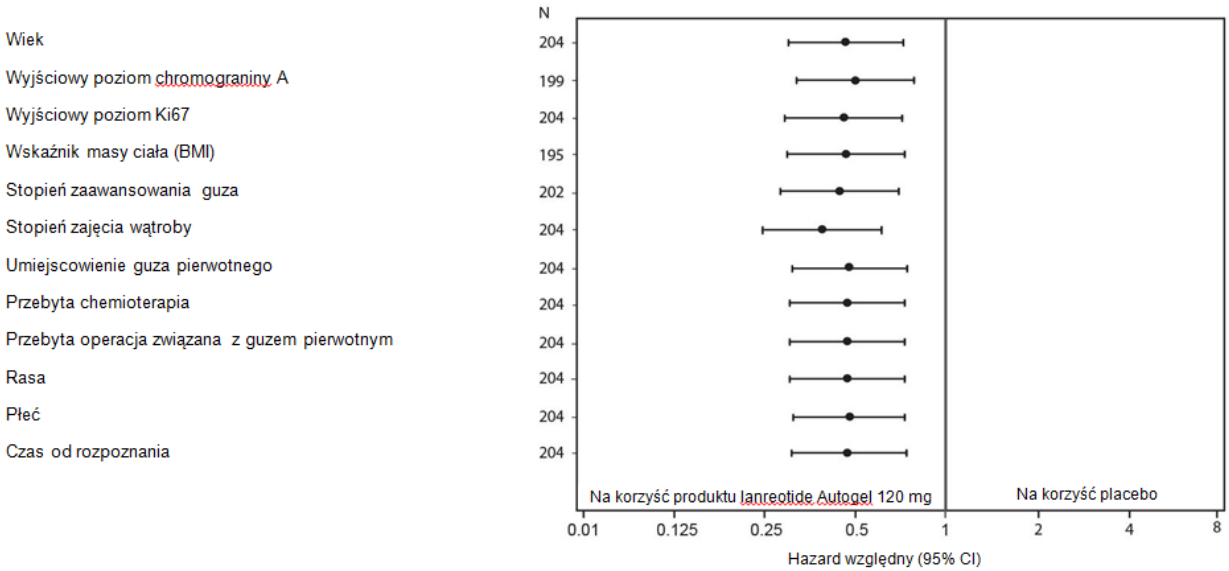
Rycina 1: Estymatory Kaplana-Meiera dla czasu do progresji guza



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 produktem leczniczym Somatuline Autogel obserwowano u pacjentów z guzami trzustki, środkowej części prajelita i innym/nieznanym ogniskiem pierwotnym, jak i w całej populacji badania. Ograniczona liczba pacjentów z guzami końcowej części prajelita (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 produkt leczniczy 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 wydalane jest z moczem i mniej niż 0,5% w kale, co wskazuje na niewielkie wydalanie z żółcią.
Po głębokim podskórnym podaniu produktu leczniczego Somatuline Autogel 60 mg, 90 mg 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 maksymalnych stężeń lanreotydu w surowicy jego stężenia zmniejszają się powoli według kinetyki pierwszego rzędu, z połowiczym 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 leczniczego 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 wielokrotnym podaniu dawki co 4 tygodnie przeciętne wartości C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiły 3,8, 5,7 i 7,7 ng/ml dla produktu leczniczego 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 leczniczego Somatuline Autogel 60, 90, 120 mg u pacjentów z akromegalią.
W populacyjnej analizie farmakokinetycznej u 290 pacjentów z guzami GEP-NET przyjmujących produkt leczniczy Somatuline Autogel 120 mg obserwowano początkowe szybkie uwalnianie ze średnimi wartościami C_{max} wynoszącymi 7,49 ± 7,58 ng/ml już w pierwszym dniu po wykonaniu jednej iniekcji. Stężenia w fazie stacjonarnej były osiągane po wykonaniu 5 iniekcji produktu leczniczego 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 ± 7,44 ng/ml, a średnie minimalne stężenia w surowicy wynosiły 6,56 ± 1,99 ng/ml. Średni pozorny okres półtrwania wynosił 49,8 ± 28,0 dni.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby
U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności 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 leczniczym 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

▪ Efekty w badaniach nieklinicznych obserwowano tylko w przypadku ekspozycji uznawanych za wystarczająco przekraczające maksymalną ekspozycję u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.
▪ 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.
▪ Lanreotyd nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików. Działanie toksyczne względem zarodków lub płodów obserwowano u szczurów (zwiększona utrata przed implantacją) i królików (zwiększona utrata po implantacji).

Badania reprodukcyjne przeprowadzone u ciężarnych samic szczura, którym podawano lanreotyd w dawce 30 mg/kg mc. we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie (dawka pięciokrotnie większa od dawki stosowanej u ludzi, wyliczona na podstawie porównania względnej powierzchni ciała) wykazały zmniejszoną przeżywalność zarodków lub płodów. Badania na ciężarnych samicach królika, którym podawano lanreotyd w dawce 0,45 mg/kg mc. na dobę we wstrzyknięciu podskórnym (dawka dwukrotnie większa od dawki stosowanej u ludzi przy założeniu maksymalnej dawki zalecanej 120 mg, wyliczona na podstawie porównania względnej powierzchni ciała) wykazały zmniejszoną przeżywalność płodów i zwiększoną częstość występowania zaburzeń budowy tkanki szkieletowej lub tkanek miękkich płodu.

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

3 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 w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu z lodówki produkt pozostawiony w zamkniętej torebce może zostać ponownie umieszczony w lodówce (liczba takich przekroczeń temperatury nie może być większa niż trzy razy) w celu dalszego przechowywania i późniejszego użycia, pod warunkiem, że produkt jest przechowywany w temperaturze poniżej 40°C w sumie nie dłużej niż przez 72 godziny.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka (z polipropylenu) z dopasowanym automatycznym systemem zabezpieczającym, korkiem (z gumy bromobutylowej), z igłą (ze stali nierdzewnej) osłoniętą plastikową nasadką.

Każda gotowa do użycia ampułko-strzykawka znajduje się na plastikowej tacce, zapakowanej w laminowaną torebkę oraz pudełko tekturowe.

Opakowanie zawiera 1 gotową do użycia ampułko-strzykawkę ze zintegrowaną igłą.

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
70 rue Balard
75015 Paris
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 kwietnia 2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 listopada 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.04.2025 r.