

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Somatuline Autogel 60 mg, injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa.
Somatuline Autogel 90 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa.
Somatuline Autogel 120 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lanreotidiasetaatti vastaten 60 mg, 90 mg tai 120 mg lanreotidia.

Jokaisessa esitäytetyssä ruiskussa on ylisaturoitunutta lanreotidiasetaattiliuosta vastaten 0,246 mg lanreotidiemästä/mg liuosta, mikä tuottaa injisoitavat annokset 60 mg, 90 mg tai 120 mg lanreotidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

Valkoinen tai haalean keltainen puolikiinteä formulaatio

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Somatuline Autogel on tarkoitettu:

Akromegalian pitkäaikaishoitoon

- potilailla, joilla veren kasvuhormoni- (GH) ja/tai insuliinin kaltaisen kasvutekijä-1:n (IGF-1) pitoisuudet pysyvät epänormaaleina leikkauksen ja/tai sädehoidon jälkeen,
- potilailla, joita ei voida hoitaa leikkauksella ja/tai sädehoidolla.

Tavoitteena akromegalian hoidossa on alentaa kasvuhormonin ja IGF-1:n pitoisuuksia ja mahdollisuuksien mukaan normalisoida nämä arvot.

Akromegaliaan liittyvien oireiden lievitykseen.

Neuroendokriinisiin kasvaimiin liittyvien oireiden hoitoon.

Paikallisesti edenneiden tai metastasoivien gastroenteropankreaattisten neuroendokriinisten kasvainten (GEP-NET), gradus 1 ja tietyt gradus 2 (Ki-67-indeksi enintään 10 %), hoitoon aikuisille silloin, kun kasvain on saanut alkunsa keskisuolesta, haimasta tai tuntemattomasta paikasta ja lähtökohta takasuolesta on poissuljettu eikä kasvainta voida operoida (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Akromegalia

Suosittelun aloitusannos on 60–120 mg kerta-annoksena joka 28. päivä syvässä ihonalaisessa pistoksena.

Potilaille, joita aiemmin on hoidettu Somatuline PR:llä 30 mg:n annoksella joka 14. päivä, Somatuline Autogelin aloitusannos on 60 mg joka 28. päivä.

Potilaille, joita aiemmin on hoidettu Somatuline PR:llä 30 mg:n annoksella joka 10. päivä, Somatuline Autogelin aloitusannos on 90 mg joka 28. päivä.

Aloitusannoksen jälkeen annos määritetään yksilöllisesti hoitovasteen mukaan (oireiden väheneminen ja/tai kasvuhormonin ja/tai IGF-1:n pitoisuuksien lasku).

Jos haluttua vastetta ei saavuteta, voidaan annosta suurentaa.

Kun riittävä hoitovaste saavutetaan (GH-pitoisuus alle 1 ng/ml, normalisoitunut IGF-1:n pitoisuus ja/tai oireiden katoaminen), annosta voidaan pienentää.

Somatostatiinianalogilla hyvässä kontrollissa olevia potilaita voidaan hoitaa Somatuline Autogel 120 mg:lla joka 42.–56. päivä.

Pitkäaikainen oireiden sekä GH- ja IGF-1-pitoisuuksien seuranta tulee toteuttaa.

Neuroendokriinisiin kasvaimiin liittyvien oireiden hoito

Suosittelun aloitusannos on 60–120 mg kerta-annoksena joka 28. päivä syvässä ihonalaisena pistoksena. Annosta säädetään sen mukaan, kuinka oireet lievittyvät.

Paikallisesti edenneiden tai metastasoivien gastroenteropankreaattisten neuroendokriinisten kasvainten, gradus 1 ja tietyt gradus 2 (Ki-67-indeksi enintään 67 %), hoito aikuisille silloin, kun kasvain on saanut alkunsa keskisuolesta, haimasta tai tuntemattomasta paikasta ja lähtökohta takasuolesta on poissuljettu eikä kasvainta voida operoida.

Suosittelun annos on yksi 120 mg:n injektio joka 28. päivä. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin on tarpeen kasvaimen kasvun hallitsemiseksi.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei tarvitse muuttaa annosta, koska lanreotidilla on suuri terapeuttinen leveys (katso kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla ei tarvitse muuttaa annosta, koska lanreotidilla on suuri terapeuttinen leveys (katso kohta 5.2).

Lapset

Somatuline Autogelin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Somatuline Autogelin antaa terveydenhuollon ammattilainen syvässä ihonalaisena injektiona pakaran ylä-ulkonejännekseen tai ulkoreiden yläosaan.

Jos potilaan saama Somatuline Autogel -annos on vakio, potilas itse tai muu henkilö voi antaa valmisteen, jos valmisteen antoa varten on annettu asianmukainen koulutus. Jos potilas antaa injektion itse, injektio tulee antaa ulkoreiden yläosaan.

Terveydenhuollon ammattilainen tekee päätöksen siitä, voiko potilas itse tai valmisteen antoon koulutettu henkilö antaa valmisteen.

Riippumatta antopaikasta ihoa ei tule rypistää ja neula tulee työntää nopeasti koko pituudeltaan kohtisuorasti ihoon.

Injektiokohtaa tulee vuorotella vasemman ja oikean puolen kesken.

4.3 Vasta-aiheet

Somatuline Autogelia ei pidä määrätä potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle somatostatiinille tai muille saman sukuisille peptideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lanreotidi saattaa heikentää sappirakon motiliteettia ja aiheuttaa sappikivien muodostumista. Tämän vuoksi potilaita tulee seurata ajoittain.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen lanreotidia saavilla potilailla on ilmoitettu sappikivien muodostumista ja siitä aiheutuvia komplikaatioita, kuten sappirakkotulehdusta, sappitietulehdusta ja haimatulehdusta, jotka ovat edellyttäneet sappirakon poistoa. Jos epäillään sappikivitautiin liittyviä komplikaatioita, lopetetaan lanreotidihoito ja potilasta hoidetaan asianmukaisesti.

Eläimillä ja ihmisellä suoritettujen farmakologiset tutkimukset osoittavat, että lanreotidi estää somatostatiinin ja muiden somatostatiinianalogien tavoin insuliinin ja glukagonin erittymistä. Tästä johtuen lanreotidilla hoidetuilla potilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa tai hyperglykemiaa. Verensokeriarvoja tulee seurata lanreotidihoitoa aloitettaessa tai annostusta muutettaessa ja diabeteksen hoitoa tulee muuttaa vastaavasti.

Lievää kilpirauhasen toiminnan heikkenemistä on havaittu akromegaliapotilailla lanreotidihoiton aikana, mutta kliininen hypotyreoosi on harvinainen. Kilpirauhasen toimintakokeita suositellaan kliinisen tarpeen mukaan.

Lanreotidi saattaa alentaa sykettä potilailla, joilla ei ole sydänongelmia, mutta se ei välttämättä aiheuta bradykardiaa. Potilailla, joilla on todettu sydänsairaus ennen lanreotidihoitoa, voi esiintyä sinusbradykardiaa. Tarkkuutta on noudatettava, kun lanreotidilla aletaan hoitaa potilaita, joilla on bradykardia (katso kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lanreotidin farmakologiset gastrointestinaaliset vaikutukset saattavat vähentää samanaikaisesti otettujen lääkkeiden, mm. siklosporiinin imeytymistä suolesta.

Siklosporiinin ja lanreotidin samanaikainen käyttö voi vähentää siklosporiinin hyötyosuutta ja siksi voi olla tarpeen muuttaa siklosporiinin annosta terapeuttisen pitoisuuden ylläpitämiseksi.

Yhteisvaikutukset plasmaan runsaasti sitoutuneiden lääkkeiden kanssa ovat epätodennäköisiä, koska lanreotidi sitoutuu vain kohtalaisesti plasman proteiineihin.

Vähäisen julkaistun tiedon mukaan samanaikainen somatostatiinianalogien ja bromokriptiinin antaminen voi lisätä bromokriptiinin hyötyosuutta.

Samanaikainen bradykardiaa aiheuttavien lääkkeiden (esimerkiksi beetasalpaajat) antaminen voi aiheuttaa lanreotidin kanssa additiivisen sydämen sykettä alentavan vaikutuksen. Tämänkaltaisten samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Vähäinen julkaistu tieto viittaa siihen, että somatostaniinianalogit voivat vähentää sytokromi P450-järjestelmän kautta metaboloituvien aineiden metabolistaa puhdistumaa, mikä saattaa johtua kasvuhormonin suppressiosta. Koska ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että lanreotidilla on tämänlaista vaikutusta, muita pääosin CYP3A4:n kautta metaboloituvia ja kapean terapeuttisen leveyden omaavia lääkkeitä (esim. kinidiini, terfenadiini) tulisi käyttää varoen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Eläintutkimukset:

Eläintutkimuksissa ei havaittu merkkejä lanreotidin teratogeenisistä vaikutuksista organogeneesin aikana. Naarasrotilla havaittiin GH:n erityksen estymisestä johtuvaa fertiiliteetin alenemista pitoisuuksilla, jotka olivat suurempia kuin ihmisillä hoitoannoksilla saavutettavat pitoisuudet.

Kliininen aineisto:

Vähäiset tiedot lanreotidin käytöstä raskaana oleville naisille eivät viittaa siihen, että lanreotidilla olisi haitallisia vaikutuksia raskauden tai sikiön/vastasyntyneen terveyden suhteen. Muuta olennaista epidemiologista tietoa ei ole tällä hetkellä saatavilla.

Raskauden aikana lanreotidia tulee käyttää vain silloin, kun se on todella välttämätöntä, koska eläinkokeet eivät aina ennakoivat vastetta ihmisellä.

Imetys:

Tämän lääkkeen kulkeutumista äidinmaitoon ei tunneta.

Koska monet lääkkeet erittyvät maitoon, lanreotidia tulisi käyttää varoen imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikka vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole osoitettu, huimausta on raportoitu Somatuline Autogelin käytön aikana. Jos potilaalla on oireita, hänen ei tulisi ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa akromegaliaa ja GEP-NET-kasvaimia sairastavien, lanreotidilla hoidettujen potilaiden raportoimat haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmittäin seuraavan luokittelun mukaisesti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000, < 1/100$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Todennäköisimmät lanreotidihoidosta aiheutuvat haittavaikutukset ovat ruoansulatuselimistön häiriöt (useimmin raportoituja ovat ripuli ja vatsakipu, jotka ovat lieviä tai keskivaikkeitä ja ohimeneviä), sappikivitauti (usein oireeton) ja pistospaikan reaktiot (kipu, kyhmyt ja kovettumat).

Haittavaikutusprofiili on samankaltainen kaikissa käyttöaiheissa.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)	melko harvinainen ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Markkinoille tulon jälkeiset tiedot turvallisuudesta (yleisyys tuntematon)
<i>Infektiot</i>				Injektiokohdan absessi
<i>Tutkimukset</i>		Kohonneet ALAT-arvot*, poikkeavat ASAT-arvot*, poikkeavat ALAT-arvot*, veren bilirubiinin lisääntyminen*, veren glukoosin lisääntyminen*, glykosyloituneen hemoglobiinin	Kohonneet ASAT-arvot*, veren alkalisen fosfaatin lisääntyminen*, poikkeavat veren bilirubiiniarvot*, veren natriumin väheneminen*	

		lisääntyminen*, painon lasku, haimaentsyymien vähentyminen**		
<i>Sydän</i>		Sinusbradykardia*		
<i>Hermosto</i>		Huimaus, päänsärky*, letargia**		
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ripuli, löysät ulosteet*, vatsakipu	Pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ilmavaivat, vatsan pingotus, vatsavaivat, dyspepsia, rasvaripuli**	Värjäytyneet ulosteet*	Haimatulehdus
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		Alopesia, niukkakarvaisuus*		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>		Hypoglykemia, ruokahalun vähentyminen**, hyperglykemia, diabetes mellitus		
<i>Verisuonisto</i>			Kuumat aallot*	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		Astenia, väsymys, pistoskohdan reaktiot (kipu, kyhmy, kovettuma, kutina)		
<i>Maksa ja sappi</i>	Sappikivitauti	Sappiteiden laajeneminen*		Sappirakkotulehdus, sappitietulehdus
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		Muskuloskeetaalinen kipu**, lihaskipu**		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>			Unettomuus*	
<i>Immuunijärjestelmä</i>				Allergiset reaktiot (mukaan lukien angioedeema, anafylaksia, yliherkkyys)

*perustuu akromegaliapotilaille tehtyihin tutkimuksiin

** perustuu GEP-NET-potilaille tehtyihin tutkimuksiin

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

4.9 Yliannostus

Mahdollisen yliannostuksen hoidon tulee olla oireiden mukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aivolisäkkeen ja hypotalamuksen hormonit sekä analogit, somatostatiini ja sen analogit, ATC-koodi: H01C B03.

Vaikutusmekanismi

Lanreotidi on luonnollisen somatostatiinin oktapeptidianalogi. Se on somatostatiinin tavoin useiden endokriinisten, neuroendokriinisten, eksokriinisten ja parakriinisten toimintojen inhibiittori. Lanreotidi sitoutuu hyvin ihmisen somatostatiinireseptoreihin (SSTR) 2 ja 5 ja heikommin ihmisen somatostatiinireseptoreihin 1, 3 ja 4. Vaikutuksen ihmisen somatostatiinireseptoreihin 2 ja 5 uskotaan olevan kasvuhormoni-inhibition ensisijainen mekanismi. Lanreotidi on tehokkaampi ja sen vaikutusaika on pitempi kuin luonnollisen somatostatiinin.

Somatostatiinin tavoin lanreotidilla on yleistä eksokriinista erityistä estävää vaikutusta. Se estää motiliinin, mahan inhibitorisen peptidin ja haiman polypeptidin basaalierytystä, mutta sillä ei ole merkittävää vaikutusta paaston aikaiseen sekretiinin tai gastrinin eritykseen. Lisäksi se pienentää kromograniniin A:n pitoisuutta plasmassa ja 5-HIAA:n (5-hydroksi-indoliasetaattihappo) pitoisuutta virtsassa GEP-NET-potilailla, joilla näiden kasvainmerkkiaineiden pitoisuudet ovat suurentuneet. Lanreotidi estää merkittävästi ruuan aiheuttamaa valtimoveren virtausta ylemmässä suoliliepessä ja porttilaskimon verenvirtausta. Lanreotidi vähentää merkittävästi prostaglandiini E1:n stimuloimaa veden, natriumin, kaliumin ja kloridin eritystä tyhjäsuolesta (jejunum). Lanreotidi alentaa pitkäaikaishoidossa olevien akromegaliapotilaiden prolaktiinitasoja.

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa 96 viikkoa kestäneessä faasin III monikeskustutkimuksessa Somatuline Autogeliä annettiin potilaille, joilla oli gastroenteropankreaattisia neuroendokriinisiä kasvaimia. Tutkimuksen kesto oli määritetty ennalta, ja tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida lanreotidin kasvainten kasvua estävää vaikutusta.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Somatuline Autogel 120 mg -valmistetta joka 28. päivä (n=101) tai lumetta (n=103). Satunnaistamisessa ryhmät stratifioitiin sen mukaan, mitä hoitoa potilas sai tutkimukseen sisäänottohetkellä ja etenikö sairaus lähtötilanteessa RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) -asteikolla mitattuna 3–6 kuukautta kestäneen aloitusvaiheen aikana.

Potilailla oli metastasoinut ja/tai paikallisesti edennyt syöpä, jota ei voitu hoitaa leikkauksella, ja histologisesti varmistettuja hyvin tai kohtalaisesti erilaistuneita primaarikasvaimia haimassa (44,6 %), keskisuolella (35,8 %), takasuolella (6,9 %) tai muussa/tuntemattomassa paikassa (12,7 %).

69 %:lla potilaista, joilla oli GEP-NET-kasvain, kasvaimen aste oli 1 (G1), jonka määritelmänä oli Ki-67-proliferaatioindeksi ≤ 2 % (50,5 % koko potilasjoukosta) tai mitoosi-indeksi $< 2/10$ HPF (18,5 % koko potilasjoukosta), ja 30 %:lla potilaista, joilla oli GEP-NET-kasvain, oli Ki-67-indeksiltään pienempi 2. asteen kasvain (G2) (jonka määritelmänä oli Ki-67-indeksi > 2 % – ≤ 10 %). Astetietoa ei

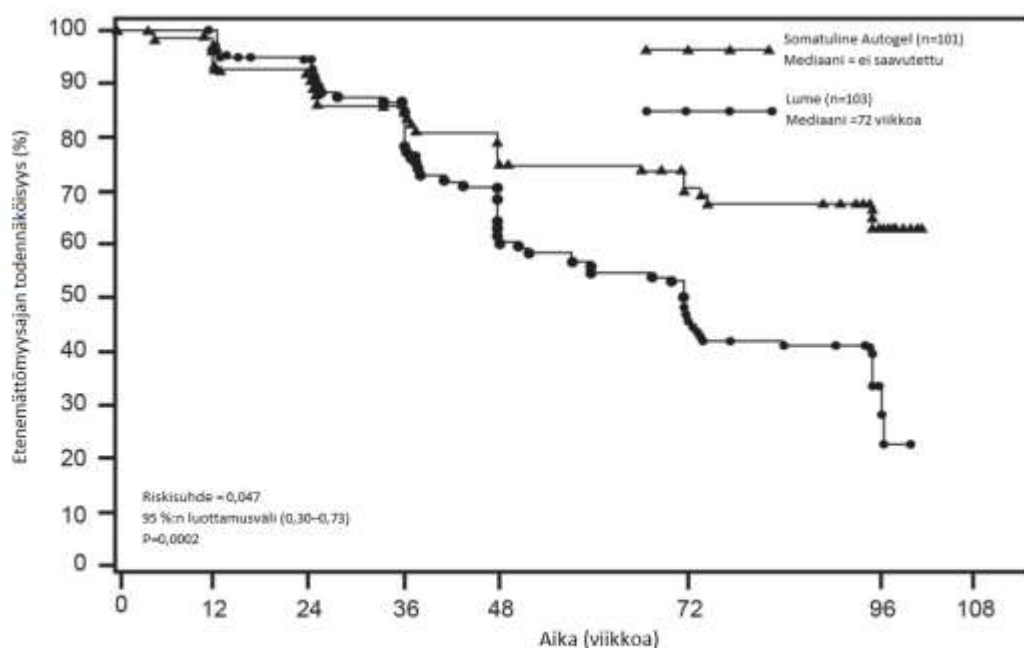
ollut saatavana 1 %:sta potilaita. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli 2. asteen GEP-NET-kasvain, jonka proliferaatioindeksi oli suuri (Ki-67-indeksi $> 10\% - \leq 20\%$), tai 3.asteen GEP neuroendokriininen karsinoma (Ki-67-indeksi $> 20\%$).

Kaikkiaan 52,5 %:lla potilaista maksatuumoritaakka oli $\leq 10\%$, 14,5 %:lla taakka oli $10 - \leq 25\%$ ja 33 %:lla se oli $> 25\%$.

Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemättömyysaika, jota mitattiin joko aikana sairauden etenemiseen RECIST 1.0 -asteikolla tai kuolemaan tutkimushoidon ensimmäisen annon jälkeisen 96 viikon aikana. Etenemättömyysajan analyysissa käytettiin riippumattomia keskitetysti tehtyjä radiologisia arvioita sairauden etenemisestä.

Taulukko 1: Faasin III tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

Etenemättömyysajan mediaani (viikkoa)		Riskisuhde (95 % :n CI)	Etenemisen tai kuoleman riskin pienenemä	p-arvo
Somatuline Autogel (n=101)	Lume (n=103)			
> 96 viikkoa	72,00 viikkoa (95 % :n CI: 48,57, 96,00)	0,470 (0,304, 0,729)	53 %	0,0002

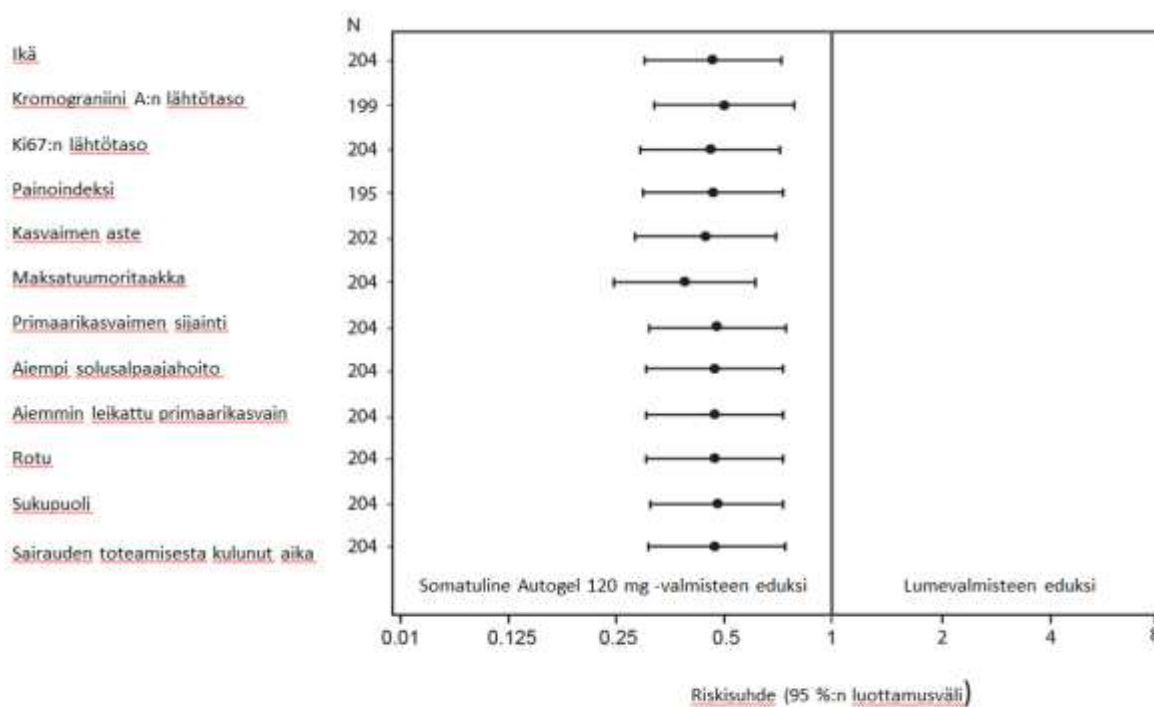


Potilaat, joilla edelleen riski	0	12	24	36	48	72	96	108
Somatuline Autogel	101	94	84	78	71	61	40	0
Lume	103	101	87	76	59	43	26	0

Kuva 1: Etenemättömyysaika kuvaavat Kaplan-Meierin käyrät

Lanreotidi pienensi sairauden etenemisen tai kuoleman riskiä riippumatta primaarikasvaimen paikasta, maksatuumoritaakasta, aiemmasta solusalpaajahoidosta, lähtötilanteen Ki67-pitoisuudesta, kasvaimen asteesta tai muista ennalta määritetyistä tekijöistä kuvan 2 mukaisesti.

Somatuline Autogel -hoidon hyöty osoitettiin niiden potilaiden alaryhmissä, joilla oli haimassa, keskisuolessa (midgut) tai muussa/tuntemattomassa paikassa sijaitseva kasvain, sekä koko tutkimusväestössä. Potilaita, joilla kasvain sijaitsi takasuolessa, oli vähän (14/204), joten tuloksia oli vaikea tulkita tämän potilasryhmän osalta. Käytettävissä olevat tiedot eivät viittaa siihen, että lanreotidista olisi hyötyä näiden potilaiden hoidossa.



Huom: Kaikki riskisuhteet ilmaisevat Somatuline Autogelin suhteellista riskiä lumeeseen verrattuna. Ennustetekijöitä koskevat tulokset perustuvat erillisin Coxin verrannollisten riskitehyyksien malleihin, joissa käytettiin muuttujina hoitoa, sairauden etenemistä lähtötilanteessa, aiempaa hoitoa sisäänottohetkellä sekä pystyaksellia mainittuja muuttujia.

Kuva 2: Etenemättömyysajan kovariaatte ja koskevan Coxin verrannollisen riskitehyyksien tulokset

Jatkotutkimuksessa 45,6 % potilaista (47/103 potilasta) siirtyi lumeryhmästä avoimeen Somatuline Autogel -ryhmään.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Somatuline Autogel -valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa käyttöaiheissa akromegalia ja aivolisäkeperäinen jättikasvu (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa). Gastroenteropankreaattiset neuroendokriiniset kasvaimet (neuroblastoomaa, neuroangioglioblastomaa ja feokromosytoomaa lukuun ottamatta) kuuluvat Euroopan lääkeviraston luetteloon sairauksista, joiden osalta on myönnetty vapautus toimittaa tutkimustulokset pediatrien potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Lanreotidin farmakokineettiset parametrit terveillä vapaaehtoisilla henkilöillä laskimonsisäisen annostelun jälkeen osoittivat ekstravaskulaarisen jakautumisen olevan rajoitettua, vakaan tilan jakautumistilavuus oli 16,1 l. Kokonaispuhdistuma oli 23,7 l/h, terminaalinen puoliintumisaika oli 1,14 tuntia ja keskimääräinen jäännösaika oli 0,68 tuntia.

Eritymistä mitaavissa tutkimuksissa alle 5 % lanreotidista erittyi virtsaan ja alle 0,5 % muuttumattomana ulosteeseen, mikä viittaa vähäiseen sapen kautta erittymiseen.

Terveille vapaaehtoisille henkilöille syväälle ihon alle annetut 60, 90 ja 120 mg:n Somatuline Autogel -annokset tuottivat keskimääräiset 4,25, 8,39 ja 6,79 ng/ml:n maksimaaliset seerumipitoisuudet. Nämä C_{max}-arvot saavutettiin ensimmäisenä päivänä 8, 12 ja 7 tunnin annostelun jälkeen (mediaaniarvot). Huippupitoisuuden jälkeen lanreotidipitoisuudet alenevat hitaasti ensimmäisen asteen kinetiikkaa noudattaen, puoliintumisaikojen ollessa 23,3, 27,4 ja 30,1 päivää ja neljän viikon kuluttua injektion annosta lanreotidin seerumipitoisuuksien keskiarvot olivat 0,9, 1,11 ja 1,69 ng/ml.

Absoluuttiset biologiset hyötyosuudet olivat 73,4, 69,0 ja 78,4 %.

Akromegaliapotilaille syvälle ihon alle annettujen Somatuline Autogel 60, 90 ja 120 mg:n injektioiden jälkeen lanreotidin maksimipitoisuuksien keskiarvot seerumissa kohosivat 1,6, 3,5 ja 3,1 ng/ml:aan. Nämä C_{max}-arvot saavutettiin ensimmäisenä päivänä, 6 ja 6 ja 24 tunnin kuluttua injektioista. Huippupitoisuuden jälkeen seerumin lanreotidipitoisuudet alenevat hitaasti ensimmäisen asteen kinetiikkaa noudattaen ja neljän viikon kuluttua injektion annon jälkeen lanreotidin pitoisuuksien keskiarvot olivat 0,7, 1,0 ja 1,4 ng/ml.

Lanreotidin vakaan tilan pitoisuudet seerumissa saavutettiin keskimäärin 4:n, 4:n viikon välein, annetun injektion jälkeen. Neljän viikon välein annettujen 60, 90 ja 120 mg:n injektioiden tuottamat vakaan tilan C_{max}-pitoisuudet olivat 3,8, 5,7 ja 7,7 ng/ml ja C_{min}-pitoisuudet olivat 1,8, 2,5 ja 3,8 ng/ml. Pitoisuuksien välinen vaihtelu oli kohtalaista, 81 %:sta 108 %:iin.

Akromegaliapotilaille annettujen syvien ihonalaisten Somatuline Autogel 60, 90 ja 120 mg:n injektioiden kinetiikka oli lineaarista.

Joka 28. päivä syvälle ihon alle annettujen kolmen Somatuline Autogel 60, 90 ja 120 mg:n injektioiden tuottamat pitoisuudet olivat samanlaisia vakaassa tilassa kuin lanreotidin minimiseerumipitoisuudet akromegaliapotilailla, joita aiemmin oli hoidettu lihakseen annetulla 30 mg hitaasti vapautuvia mikropartikkeleita sisältävällä lanreotidilla (Somatuline PR) joka 14., 10. tai 7. päivä.

290:stä Somatuline Autogel 120 mg -valmistetta saaneesta GEP-NET-potilaasta saaduista tiedoista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan lääkeaine vapautui aluksi nopeasti ja yhden injektion jälkeen keskimääräinen C_{max} 7,49 ± 7,58 ng/ml saavutettiin injektion jälkeisenä päivänä. Kun potilaille annettiin Somatuline Autogel 120 mg -valmistetta joka 28. päivä, vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin 5 injektion jälkeen, ja pitoisuudet pysyivät vakaina viimeiseen mittaukseen asti (pisimmillään 96 viikkoa ensimmäisestä injektioista). Vakaassa tilassa C_{max}-arvon keskiarvo 13,9 ± 7,44 ng/ml ja alimpien seerumista mitattujen pitoisuuksien keskiarvo oli 6,56 ± 1,99 ng/ml. Terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo oli 49,8 ± 28,0 vuorokautta.

Munuais-/maksasairaudet

Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa seerumin lanreotidin kokonaispuhdistuma alenee noin puoleen ja puoliintumisaika vastaavasti pitenee sekä AUC-arvot suurenevät. Kohtalaisessa tai vaikeassa maksan vajaatoiminnassa puhdistuman huomattiin alenneen (30 %). Jakaantumistilavuus ja keskimääräinen viipymäaika kudoksissa lisääntyivät kaikissa maksan vajaatoiminnan asteissa.

165:stä lievää (106 potilasta) tai keskivaikeaa (59 potilasta) munuaisten vajaatoimintaa sairastavasta, Somatuline Autogel -hoitoa saavasta GEP-NET-potilaasta saaduista tiedoista tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu vaikutuksia lanreotidin puhdistumaan.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia (Child-Pughin luokituksen mukaan) GEP-NET-potilaita ei tutkittu.

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa munuaisten tai maksan vajaatoiminnassa, koska lanreotidin pitoisuuksien oletetaan olevan tässä ryhmässä niiden pitoisuuksien rajoissa, jotka ovat hyvin siedettyjä terveillä henkilöillä.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä puoliintumisaika pitenee ja viipymäaika kudoksissa on pidempi kuin terveillä nuorilla henkilöillä. Iäkkäillä ei tarvitse muuttaa aloitusannosta, koska lanreotidin pitoisuuksien oletetaan olevan tässä ryhmässä niiden pitoisuuksien rajoissa, jotka ovat hyvin siedettyjä terveillä henkilöillä.

122:stä iältään 65–85-vuotiaasta GEP-NET-potilaasta saaduista tiedoista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ikä ei vaikuta lanreotidin puhdistumaan tai jakautumistilavuuteen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

- Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin vaikutuksia vain altistustasoilla, joiden katsottiin olevan niin paljon ihmisen suurinta altistusta suurempia, että niillä ei ole vaikutusta kliiniseen käyttöön.
- Rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa neoplastisia muutoksia ei todettu pitoisuuksilla, jotka olivat suurempia kuin ihmisillä saavutettavat terapeuttiset pitoisuudet. Injektiokohdissa todettiin lisääntyneitä ihonalaisten tuumoreiden esiintymistä, mikä luultavasti johtuu eläimille tiheästi (päivittäin) annetuista pistoksista. Tällä ei luultavasti ole kliinistä merkitystä, koska ihmisille injektio annetaan kerran kuukaudessa.
- *In vitro* ja *in vivo* eläimillä suoritettujen toksisuustutkimukset eivät ole osoittaneet genotoksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi
Väkevä etikkahappo (pH:n säätämistä varten).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Valmiste tulee käyttää välittömästi laminoidun suojaussin avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C) alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Jääkaapista otettu valmiste voidaan panna takaisin jääkaappiin (lämpötilapoikkeamia saa olla enintään kolme) jatkosäilytystä ja myöhempää käyttöä varten edellyttäen, että sitä on säilytetty yhteensä enintään 24 tuntia alle 40 °C:n lämpötilassa.

6.5 Pakkaustyyppi(-tyypit) ja pakkausko(-koot)

Somatuline Autogel toimitetaan esitäytetyssä ruiskussa (polypropeeni), jossa on automaattinen turvajärjestelmä ja siinä männän pysäytin (bromobutyylikumia) sekä neula (ruostumatonta terästä), jonka päällä on muovisuojus.

Kukin käyttövalmis esitäytetty ruisku on muovisella alustalla, joka on pakattu laminoituun pussiin ja pahvilaatikkoon.

Laatikko, joka sisältää yhden 0,5 ml:n esitäytetyn ruiskun ja yhden neulan (1,2 mm x 20 mm).

6.6 Käyttö- ja käsittely- (sekä hävittämis) ohjeet

Esitäytetyssä ruiskussa oleva injektioneste on käyttövalmis.

Käytettävä välittömästi ja yhdellä kertaa avaamisen jälkeen.

On tärkeää, että liuos injektoidaan tarkasti pakkausselosteessa olevien ohjeiden mukaan.

Ei tule käyttää, jos laminoitu pussi on vaurioitunut tai avautunut.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

60 mg: 16339
90 mg: 16366
120 mg: 16367

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.2.2003/16.5.2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.9.2019