

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myrelez 60 mg, injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa.
Myrelez 90 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa.
Myrelez 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 lanreotidiamästä/mg liuosta, mikä tuottaa injisoitavat annokset 60 mg, 90 mg tai 120 mg lanreotidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos esitäytetty ruisku.

Valkoinen tai haalean keltainen puolikiinteä formulaatio, jossa ei näy partikkeleita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Myrelez on tarkoitettu:

- Akromegalian hoitoon potilaille, joilla veren kasvuhormoni- (GH) ja/tai insuliinin kaltaisen kasvutekijä-1:n (IGF-1) pitoisuudet pysyvät epänormaaleina leikkauksen ja/tai sädehoidon jälkeen, tai jotka muutoin tarvitsevat lääkettä.
- Gastroenteropankreaattisten neuroendokriinisten kasvainten (GEP-NET), gradus 1 ja tietyt gradus 2 (Ki-67-indeksi enintään 10 %), hoitoon aikuisilla silloin, kun kasvain on saanut alkunsa keskisuolesta, haimasta tai tuntemattomasta paikasta ja lähtökohta takasuolesta on poissuljettu eikä kasvainta voida leikata ja se on levinnyt paikallisesti tai metastasoinut (katso kohta 5.1).
- Neuroendokriinisiin kasvaimiin (etenkin karsinoidikasvaimiin) liittyvien oireiden hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Akromegalia

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

Annosta voidaan muuttaa potilaan vasteen (joka arvioidaan oirekuvan ja/tai biokemiallisen vaikutuksen perusteella) tai potilaan mahdollisen somatostatiinianalogien käyttöön liittyvän kokemuksen mukaan.

Esimerkiksi potilaille, joita aiemmin on hoidettu lanreotidin 30 mg:n annoksella joka 14. päivä, Myrelez-valmisteen aloitusannos on 60 mg joka 28. päivä. Potilaille, joita aiemmin on hoidettu

lanreotidin 30 mg:n annoksella joka 10. päivä, Myrelez-valmisteen aloitusannos on 90 mg joka 28 päivä.

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

Potilaille, joiden kliiniset oireet ja biokemialliset parametrit eivät korjaudu riittävästi, Myrelez-valmisteen annosta voidaan suurentaa enintään annokseen 120 mg joka 28. päivä.

Kun hoitovaste on saavutettu (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 Myrelez 120 mg:lla joka 42.–56. päivä (6-8 viikon välein).

Pitkäaikainen oireiden sekä GH- ja IGF-1-pitoisuuksien seuranta pitää toteuttaa kaikkien potilaiden kohdalla.

Gastroenteropankreaattisten neuroendokriinisten kasvainten (GEP-NET), gradus 1 ja tietyt gradus 2 (Ki-67-indeksi enintään 10 %), hoito aikuisilla silloin, kun kasvain on saanut alkunsa keskisuolesta, haimasta tai tuntemattomasta paikasta ja lähtökohta takasuolesta on poissuljettu eikä kasvainta voida leikata ja se on levinnyt paikallisesti tai metastasoinut

Suosittelun annos on yksi Myrelez120 mg injektio joka 28. päivä. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin on tarpeen kasvaimen kasvun hallitsemiseksi.

Neuroendokriinisiin kasvaimiin liittyvien oireiden hoito

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

Annosta sovitetaan sen mukaan, kuinka oireet lievittyvät.

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).

Pediatriiset potilaat

Myrelez-valmistetta ei suositella lapsille ja nuorille, koska turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Myrelez annetaan syvästä ihonalaisesta injektiona pakaralan ylä-ulkoneijännekseen tai ulkoreiden yläosaan.

Jos potilaan saama Myrelez-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 pitää antaa ulkoreiden yläosaan.

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

Riippumatta antopaikasta ihoa ei pidä puristaa poimulle ja neula tulee työntää nopeasti koko pituudeltaan kohtisuorasti ihoon.

Injektiopaikkaa pitää vaihdella oikean ja vasemman puolen kesken.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, somatostatiinille tai samansukuisille 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 suoritetut 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 lanreotidihoidon aikana, mutta kliininen hypotyreoosi on harvinaisen (< 1 %). Kilpirauhasen toimintakokeita suositellaan kliinisen tarpeen mukaan.

Lanreotidi voi 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 terapeuttilisen pitoisuuden ylläpitämiseksi.

Yhteisvaikutukset plasmassa 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 metabolista 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) pitää käyttää varoen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lanreotidin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta).

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, mutta teratogeenisiä vaikutuksia ei ole havaittu (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Varmuuden vuoksi Myrelez-valmisteen käyttöä on vältettävä raskauden aikana.

Imetys

Tämän lääkkeen kulkeutumista äidinmaitoon ei tunneta.

Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Myrelez-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Naarasrotilla havaittiin GH:n erityksen estymisestä johtuvaa fertiliteetin alenemista pitoisuuksilla, jotka olivat suurempia kuin ihmisillä hoitoannoksilla saavutettavat pitoisuudet.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Myrelez-valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Tutkimuksia vaikutuksista ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

Myrelez-valmisteen käytön aikana on kuitenkin ilmoitettu huimausta (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla on oireita, hänen ei pidä 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 ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Todennäköisimmät lanreotidihoidosta aiheutuvat haittavaikutukset ovat ruoansulatuselimistön häiriöt (useimmin raportoituja ovat ripuli ja vatsakipu, jotka tavallisesti ovat lieviä tai keskivaikeita 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 ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) | Markkinoille tulon jälkeiset tiedot turvallisuudesta |
|------------------------|---|---|---|---|
|------------------------|---|---|---|---|

| | | | | |
|--|-------------------------------------|--|---|--------------------------------------|
| | | | | (yleisyys tunte maton) |
| Infektiot | | | | Injektiokohdan abskessi |
| Aineenvaihdunta ja ravitse mus | | Hypoglykemia, ruokahalun väheneminen**, hyperglykemia, diabetes mellitus | | |
| Psyykkiset häiriöt | | | Unettomuus* | |
| Hermosto | | Huimaus, päänsärky*, letargia** | | |
| Sydän | | Sinus bradycardia* | | |
| Verisuonisto | | | Kuumat aallot* | |
| Ruoansulatus elimistö | Ripuli, löysät ulosteet*, vatsakipu | Pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ilmavaivat, vatsan pingotus, vatsavaivat*, dyspepsia, rasvaripuli** | Värjäytyneet ulosteet* | Haimatulehdus |
| Maksa ja sappi | Sappikivitauti | Sappiteiden laajeneminen* | | Sappirakkotulehdus, sappitietulehdus |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | Luu-lihaskipu** lihassärky** | | |
| Iho ja ihonalainen kudos | | Alopesia, niukkakarvaisuus* | | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Astenia, väsymys, pistoskohdan reaktiot (kipu, kyhmy, kovettuma, kutina) | | |
| Tutkimukset | | Kohonneet ALAT-arvot*, poikkeavat ASAT-arvot*, poikkeavat ALAT-arvot*, veren bilirubiinin lisääntyminen*, veren glukoosin lisääntyminen*, glykosyloituneen hemoglobiinin lisääntyminen*, painon lasku, | Kohonneet ASAT-arvot*, veren alkalisen fosfaatin lisääntyminen*, poikkeavat veren bilirubiiniarvot*, veren natriumin väheneminen* | |

| | | | | |
|---------------------------|--|-------------------------------|--|---|
| | | haimaentsyymien väheneminen** | | |
| Immuunijärjestelmä | | | | 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

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Mahdollisen yliannostuksen hoito on oireenmukaista.

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 oktapeptidi, joka on peräisin endogeenisestä somatostatiinista. 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 lanreotidi estää eksokriinista eritystä, mukaan lukien motiliinin eli mahan inhibitorisen peptidin ja haiman polypeptidin basaalierytystä, mutta sillä ei ole merkittävää vaikutusta paaston aikaiseen sekretiiniin tai gastriiniin eritykseen. Lisäksi se pienentää kromograniniini 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 suoliliepeessä ja porttilaskimon verenvirtausta. Lanreotidi vähentää merkittävästi prostaglandiini E1:n stimuloimaa veden, natriumin, kaliumin ja kloridin eritystä tyhjäsuolesta (jejunum). Lanreotidi alentaa pitkäaikaishoidossa olevien akromegaliapotilaiden prolaktiinitasoa.

Avoimessa tutkimuksessa annettiin lanreotidia 120 mg joka 28. päivä 48 viikon ajan 90:lle aikaisemmin hoitamattomalle akromegaliapotilaalle, joilla oli aivolisäkkeen makroadenooma.

Kasvaimen tilavuus pieneni 63 %:lla potilaista ≥ 20 % (95 % CI: 52 %–73 %). Viikolla 48 kasvainten tilavuuden keskimääräinen prosentuaalinen pieneneminen oli 26,8 %. Kasvuhormonitasot olivat alle 2,5 $\mu\text{g/l}$ 77,8 %:lla potilaista ja IGF-1-tasot normalisoituivat 50 %:lla. Normalisoituneet IGF-1-tasot yhdessä alle 2,5 $\mu\text{g/l}$ kasvuhormonitasojen kanssa todettiin 43,5 %:lla potilaista. Useimmat potilaat ilmoittivat akromegalian oireiden, kuten väsymyksen, liikkahikoilun, nivelkipujen ja pehmytkudoksen turvotuksen vähenemisestä. Kasvainten tilavuuden sekä varhainen että jatkuva pieneneminen kuten myös kasvuhormonin ja IGF-1:n pitoisuuksien aleneminen olivat nähtävissä viikosta 12 eteenpäin. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joiden oletettiin tarvitsevan leikkauksen tai sädehoitoa aivolisäkkeeseen tutkimusjakson aikana.

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa 96 viikkoa kestäneessä faasin III monikeskustutkimuksessa lanreotidia annettiin potilaille, joilla oli gastroenteropankreaattisia neuroendokriinisiä kasvaimia lanreotidin antiproliferatiivisen vaikutuksen arvioimiseksi.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko lanreotidia 120 mg 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 metastasoitunut ja/tai paikallisesti edennyt syöpä, jota ei voitu hoitaa leikkauksella, ja histologisesti varmistettuja hyvin tai kohtalaisesti erilaistuneita primaarikasvaimia haimassa (44,6 %), keskisuolessa (35,8 %), takasuolessa (6,9 %) tai muussa/tuntemattomassa paikassa (12,7 %).

69 %:lla potilaista, joilla oli GEP-NET-kasvain, kasvaimen aste oli 1 (G1), jonka määritelmänä oli Ki67-proliferaatioindeksi ≤ 2 % (50,5 % koko potilasjoukosta) tai mitosi-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 potilaista. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli 2. asteen GEP-NET-kasvain, jonka proliferaatioindeksi oli suuri (Ki-67-indeksi > 10 %– ≤ 20 %), tai 3. asteen GEP neuroendokriininen karsinoma (Ki-67-indeksi > 20 %).

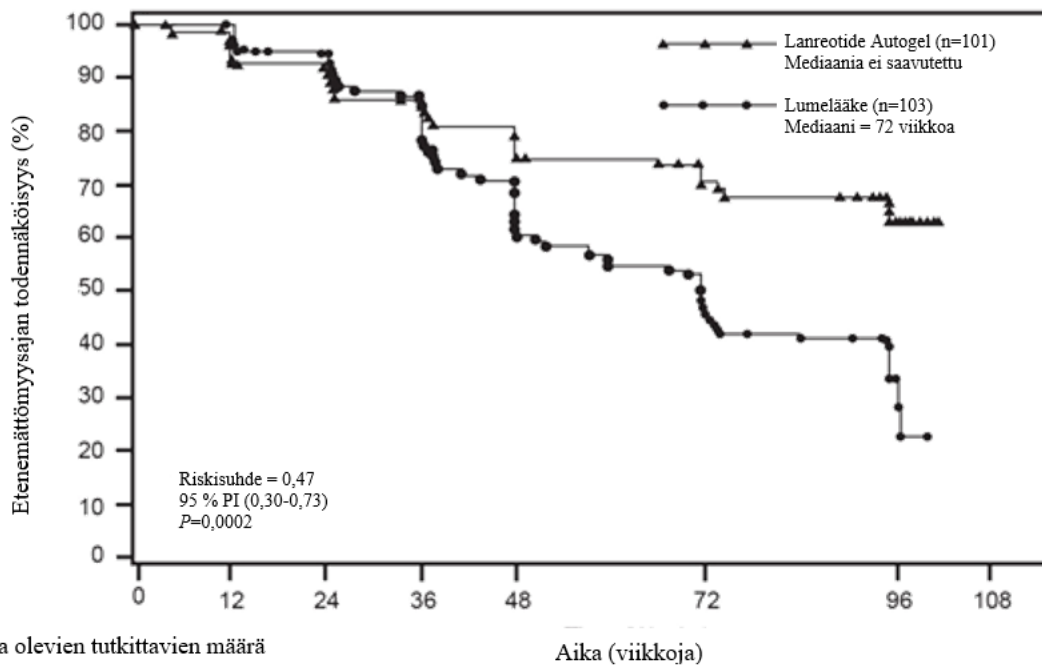
Yhteensä 52,5 %:lla potilaista maksatumoritaakka oli ≤ 10 %, 14,5%:lla taakka oli > 10 ja ≤ 25 % ja 33 %:lla se oli > 25 %.

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

Taulukko 1: Faasin III tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

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

Kuva 1: Etenemättömyysaika kuvaavat Kaplan-Meierin käyrät

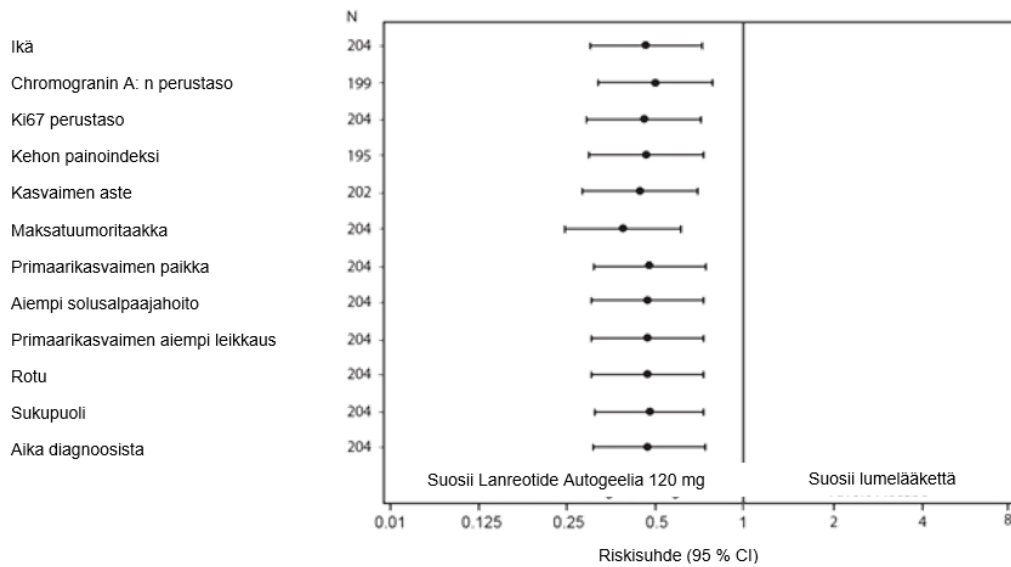


| | Vaarassa olevien tutkittavien määrä | | | | | | | |
|--------------------|-------------------------------------|-----|----|----|----|----|----|-----|
| | | 12 | 24 | 36 | 48 | 72 | 96 | 108 |
| Lanreotide Autogel | 101 | 94 | 84 | 78 | 71 | 61 | 40 | 0 |
| Lumelääke | 103 | 101 | 87 | 76 | 59 | 43 | 26 | 0 |

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

Lanreotidihoidon kliinisesti merkitsevä hyöty osoitettiin niiden potilaiden alaryhmissä, joilla oli haimassa, keskisuolessa (midgut) tai muussa/tuntemattomassa paikassa sijaitseva kasvain, sekä koko tutkimusväestössä. Potilaita, joilla kasvain sijaitsi takasuolella, 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.

Kuva 2: Etenemättömyysajan kovariaatteja koskevan Coxin verrannollisen riskitehtäysanalyysin tulokset



Huom: Kaikki riskisuhteet ovat lanreotidi Autogeeelin suhteellinen vaara verrattuna lumelääkkeeseen. Kovariaattien tulokset on johdettu erillisestä Cox PH -mallista, jossa on termit hoidolle, etenemiselle lähtötilanteesta, edelliselle terapialle lähtötilanteesta ja termille, joka on merkitty x-akselille.

Jatkotutkimuksessa 45,6 % potilaista (47/103 potilasta) siirtyi lumeryhmästä avoimeen lanreotidiryhmään.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset landreotidia sisältävien valmisteiden käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa käyttöaiheissa akromegalia ja aivolisäkeperäinen jättikasvu (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa). Gastroenteropankreaattiset neuroendokriiniset kasvaimet (neuroblastoomaa, neuroenglioglioblastomaa ja feokromosytoomaa lukuun ottamatta) kuuluvat Euroopan lääkeviraston luetteloon sairauksista, joiden osalta on myönnetty vapautus toimittaa tutkimustulokset pediatristen 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 mittaavissa tutkimuksissa alle 5 % lanreotidista erittyi virtsaan ja alle 0,5 % muuttumattomana ulosteeseen, mikä viittaa vähäiseen sapen kautta eritymiseen.

Terveille vapaaehtoisille henkilöille syväälle ihon alle annetut 60, 90 ja 120 mg:n lanreotidiannokset 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. Neljän viikon kuluttua injektion annosta lanreotidin seerumipitoisuuksien keskiarvot olivat 0,9, 1,11 ja 1,69 ng/ml. Absoluuttiset biologiset hyötöosuudet olivat 73,4, 69,0 ja 78,4 %.

Akromegaliapotilaille syväälle ihon alle annettujen lanreotidin 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 neljän, 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 lanreotidin 60, 90 ja 120 mg:n injektioiden kinetiikka oli lineaarista.

Lanreotidia 120 mg saaneen 290:n GEP-NET-potilaan tiedoista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan lääkeaine vapautui aluksi nopeasti ja yhden injektion jälkeen keskimääräinen C_{max} $7,49 \pm 7,58$ ng/ml saavutettiin injektion jälkeisenä päivänä. Kun potilaille annettiin lanreotidia 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 $13,9 \pm 7,44$ ng/ml ja alimpien seerumista mitattujen pitoisuuksien keskiarvo oli $6,56 \pm 1,99$ ng/ml. Terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo oli $49,8 \pm 28,0$ vuorokautta.

Munuaisten/maksan vajaatoiminta

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

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa oli 165 lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa (lievää 106 ja keskivaikeaa 59) Myrelez-valmisteella hoidettua GEP-NET-potilasta, ei havaittu vaikutusta lanreotidin puhdistumaan. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia GEP-NET-potilaita ei ole tutkittu.

Maksan vajaatoimintaa sairastavia (Child-Pugh -asteikon 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.

Iältään 65–85-vuotiaan 122:n GEP-NET-potilaan 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 suoritetuissa tavanomaisissa tutkimuksissa lanreotidi ei osoittanut genotoksisuutta.

Lanreotidi ei ollut teratogeeninen rotilla eikä kaneilla. Alkio-sikiötoksisuutta havaittiin rotilla (ennen alkion kiinnittymistä tapahtuneiden alkiokuolemien lisääntyminen) ja kaneilla (alkion kiinnittymisen jälkeen tapahtuneiden alkiokuolemien lisääntyminen). Lisääntymistutkimukset tiineillä rotilla, joille annettiin 30 mg/kg joka toinen viikko ihonalaisena injektiona (5 kertaa ihmisille annettua annosta suurempi annos kehon pinta-alavertailuihin perustuen), johtivat alkion/sikiön eloonjäämisen vähenemiseen. Tiineillä kaneilla tehdyt tutkimukset, joissa annettiin ihonalaisina injektioina 0,45 mg/kg/vrk (kaksinkertainen altistus ihmisen terapeutiseen altistukseen verrattuna suositellulla 120 mg:n enimmäisannoksella perustuen suhteellisiin kehon pinta-alavertailuihin), osoittivat sikiöiden eloonjäämisen vähenemistä ja sikiöiden luuston/pehmytkudoksen poikkeavuuksien lisääntymistä.

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 laminoitua suojauspussin avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

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

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Myrelez toimitetaan esitäytetyssä ruiskussa (polypropeenä, termoplastisesta elastomeerikumista valmistettu mäntätulppa ja polypropyleenikorkki) muovisella alustalla, joka on pakattu suljettuun alumiinipussiin, ja erikseen pakattu kertakäyttöruiskun automaattinen turvajärjestelmä. Molemmat on pakattu pahvikoteloon.

Kotelo sisältää yhden 0,5 ml:n ruiskun ja yhden turvaneulan (1,2 mm x 20 mm) samassa pakkauksessa.

Monipakkaus, jossa on kolme koteloa, joista kukin sisältää yhden 0,5 ml:n ruiskun ja yhden turvaneulan (1,2 mm x 20 mm) samassa pakkauksessa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Esitötetyssä ruiskussa oleva injektioneste on käyttövalmis.

Käytettävä välittömästi ja yhdellä kertaa avaamisen jälkeen. Ei saa käyttää, jos pussi on vaurioitunut tai avautunut.

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

Käytetty ruisku on hävitettävä terävien esineiden säiliöön.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Amdipharm Limited
3 Burlington Road
Dublin 4,
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

60 mg: MTnr: 36948
90 mg: MTnr: 36949
120 mg: MTnr: 36950

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.06.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.7.2024

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Myrelez 60 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Myrelez 90 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Myrelez 120 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lanreotid (INN), 60 mg, 90 mg eller 120 mg (som acetat).

Varje förfylld spruta innehåller en övermättad lösning av lanreotidacetat motsvarande 0,246 mg lanreotidbas/mg lösning, vilket säkerställer en injektionsdos på 60 mg, 90 mg respektive 120 mg lanreotid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Vit till svagt gul halvfast beredning praktiskt taget fri från främmande partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Myrelez är avsett för:

- behandling av patienter med akromegali då cirkulerande nivåer av tillväxthormon (GH) och/eller insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I) förblir onormala efter kirurgiskt ingrepp och/eller strålbehandling eller hos patienter för vilka kirurgi och/eller strålbehandling inte är något alternativ
- behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom (se avsnitt 5.1)
- symtomlindring i samband med neuroendokrina tumörer (särskilt karcinoidtumörer).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Akromegali

Rekommenderad startdos är 60 mg till 120 mg administrerat var 28:e dag.

Dosen kan ändras efter patientens reaktion (vilken bedöms enligt symptombild och/eller biokemisk verkan) eller patientens eventuella erfarenheter av somatostatinanaloger.

Som exempel ska den initiala dosen Myrelez till patienter som tidigare behandlats med lanreotid 30 mg givet var 14:e dag vara 60 mg var 28:e dag och för patienter tidigare behandlade med lanreotid 30 mg givet var 10:e dag ska den initiala dosen Myrelez vara 90 mg var 28:e dag.

Därefter ska dosen anpassas individuellt efter svaret från patienten (bedömt som en minskning av symtom och/eller minskade GH- och/eller IGF-I-nivåer).

För patienter vars kliniska symtom och biokemiska parametrar inte adekvat kontrolleras kan dosen Myrelez kan höjas till upp till 120 mg med 28 dagars mellanrum.

Om fullständig kontroll erhålls (baserat på GH-nivåer under 1 ng/ml, normaliserade IGF-1-nivåer och/eller symtombortfall) kan dosen minskas.

Patienter som är väl kontrollerade med en somatostatinanalog kan behandlas med Myrelez 120 mg var 42:a till 56:e dag (6 till 8 veckor).

Långtidsuppföljning av symtom samt nivåer av tillväxthormon och IGF-1 ska vara standardpraxis för alla patienter.

Behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer, av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom.

Rekommenderad dos är en injektion med Myrelez 120 mg administrerat var 28:e dag. Behandlingen med Myrelez bör fortsätta så länge som det är nödvändigt för tumörkontroll.

Symtomlindring i samband med neuroendokrina tumörer

Rekommenderad startdos är 60 mg till 120 mg administrerat var 28:e dag.

Dosen ska justeras enligt graden av symtomlindring som erhålls.

Nedsatt njur-/leverfunktion

På grund av lanreotids breda terapeutiska intervall, behövs ingen dosjustering hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter

På grund av lanreotids breda terapeutiska intervall, behövs ingen dosjustering för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Användning av Myrelez rekommenderas inte till barn och ungdomar på grund av avsaknad av data om säkerhet och effekt.

Administreringssätt

Myrelez ges som en djup subkutan injektion i den övre yttre kvadranten i sätesregionen eller i den övre delen av lårets utsida.

För patienter som får en fast dos av Myrelez kan läkemedlet ges antingen av patienten själv eller av en person som har fått övning i hur injektionen ges. Vid egeninjektion ska injektionen ges i övre delen av lårets utsida.

Det är upp till hälso- och sjukvårdspersonal att bestämma om patienten själv eller en person som har utbildats i hur injektionen ges ska administrera läkemedlet.

Oavsett injektionsställe ska huden inte lyftas upp och nålen ska sättas in snabbt med hela sin längd, vinkelrät mot huden.

Växla injektionsstället mellan höger och vänstra sida.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, somatostatin eller närbesläktade peptider eller mot något hjälpmedel som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Lanreotid kan reducera gallblåsans motilitet och leda till gallstensbildning, varför patienter periodvis kan behöva övervakas. Det har förekommit rapporter efter godkännandet om gallsten som medfört komplikationer, inklusive kolecystit, kolangit och pankreatit, som krävt kolecystektomi hos patienter som tar lanreotid. Vid misstänkt komplikation av kolelitiasis, avbryt behandling med lanreotid och sätt in lämplig behandling.

Farmakologiska studier på djur och människa visar att lanreotid, liksom somatostatin och dess analoger, hämmar insulin- och glukagonsekretionen. Därmed kan patienter som behandlas med lanreotid få hypoglykemi eller hyperglykemi. Blodglukosnivån ska kontrolleras när lanreotidbehandlingen påbörjas samt vid dosändring, och eventuell diabetesbehandling bör justeras därefter.

Viss minskning av sköldkörtelfunktionen har observerats vid lanreotidbehandling av akromegalpatienter, även om klinisk hypotyreos är sällsynt (<1 %). Sköldkörtelfunktiontester ska göras när det är kliniskt motiverat.

Hos patienter utan underliggande hjärtproblem kan lanreotid leda till minskad hjärtfrekvens utan att nödvändigtvis passera tröskelvärdet för bradykardi. Hos patienter med preexisterande hjärtsjukdom kan sinusbradykardi uppkomma. Försiktighet ska iaktas när behandling med lanreotid påbörjas hos patienter med bradykardi (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

De farmakologiska gastrointestinala effekterna av lanreotid kan medföra minskad intestinal absorption av andra, samtidigt administrerade läkemedel, däribland ciklosporin. Samtidig administrering av ciklosporin och lanreotid kan minska den relativa biotillgängligheten av ciklosporin och en justering av dosen ciklosporin kan bli nödvändig för att bibehålla de terapeutiska nivåerna.

Interaktion med starkt proteinbundna läkemedel är inte sannolik då lanreotid endast binder till serumproteiner i måttlig utsträckning.

Begränsade publicerade data tyder på att samtidig administrering av somatostatinanaloger och bromokriptin kan öka tillgängligheten av bromokriptin.

Samtidig administration av hjärtfrekvenssänkande läkemedel (t.ex. betablockerare) kan förstärka den hjärtfrekvensminskning som normalt ses med lanreotid. Dosjustering av sådan samtidig medicinering kan bli nödvändig.

Begränsade publicerade data tyder på att somatostatinanaloger kan minska metabolisk clearance av substanser som metaboliseras av cytokrom-P450-enzymen, vilket kan bero på tillväxthormonhämmningen. Eftersom det inte kan uteslutas att lanreotid kan ha denna effekt ska andra läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 och som har ett lågt terapeutiskt index (t.ex. kinidin, terfenadin) användas med försiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns en begränsad mängd data (färre än 300 graviditeter) från användning av lanreotid hos gravida kvinnor.

Djurstudier har påvisat reproduktionstoxicitet men inga tecken på teratogena effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd.

Som en försiktighetsåtgärd bör användning av Myrelez undvikas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk.

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Myrelez ska inte användas under amning.

Fertilitet

Nedsatt fertilitet orsakad av hämning av GH-utsöndring observerades hos honråttor vid doser avsevärt högre än terapeutiska doser hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Myrelez har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Inga studier om effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

Yrsel har dock rapporterats för Myrelez (se avsnitt 4.8). Om en patient drabbas ska han/hon inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som rapporterats av patienter med akromegali och GEP-NET och som behandlats med lanreotid i kliniska prövningar finns listade under motsvarande organsystem enligt följande klassificering:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De vanligaste förväntade biverkningarna vid behandling med lanreotid är gastrointestinala besvär (vanligast rapporterade är diarré och buksmärtor, oftast lindriga eller måttliga och övergående), kolelitiasis (ofta asymtomatisk) och reaktion vid injektionsstället (smärta, knutor och förhårdnader).

Biverkningsprofilen är likartad för alla indikationer.

| Organklass | Mycket vanliga ($\geq 1/10$) | Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $> 1/100$) | Erfarenhet av säkerhet efter marknadsföring (ingen känd frekvens) |
|--------------------------------------|--------------------------------|---|--|---|
| Infektioner och infestationer | | | | Abscess vid injektionsstället |
| Metabolism och nutrition | | Hypoglykemi, minskad aptit**, hyperglykemi, diabetes mellitus | | |
| Psykiska störningar | | | Sömnlöshet* | |

| | | | | |
|--|----------------------------------|---|--|---|
| Centrala och perifera nervsystemet | | Yrsel, huvudvärk*, letargi** | | |
| Hjärtat | | Sinusbradykardi | | |
| Blodkärl | | | Värmevallningar* | |
| Magtarmkanalen | Diarré, lös avföring*, buksmärta | Illamående, kräkningar, förstoppning, gasbildning, bukdistension, obehagskänsla i buken*, dyspepsi, steatorré** | Missfärgad avföring* | Pankreatit |
| Lever och gallvägar | Kolelitis | Gallgångsdilatation* | | Kolecystit, kolangit |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | Muskuloskeletal smärta**, myalgi** | | |
| Hud och subkutan vävnad | | Alopeci, hypotrikos* | | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | Asteni, trötthet, reaktion vid injektionsstället (smärta, svullnad, förhårdnad, knöl, klåda) | | |
| Undersökningar | | Förhöjt ALAT*, onormalt ASAT*, onormalt ALAT*, förhöjt bilirubin i blodet*, förhöjt blodglukos*, förhöjt glykosylerat hemoglobin*, viktminskning, minskad mängd pankreaszymer** | Förhöjt ASAT*, förhöjt alkaliskt fostafas i blodet*, onormalt bilirubin i blodet*, minskad mängd natrium i blodet* | |
| Immunsystemet | | | | Allergiska reaktioner (omfattande angioödem, anafylaxi, överkänslighet) |

* baserat på poolade studier genomförda på patienter med akromegali

** baserat på poolade studier genomförda på patienter med GEP-NET

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid överdosering ska symtomatisk behandling sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofys- och hypotalamushormoner samt analoger; somatostatin och analoger, ATC-kod: H01C B03

Verkningsmekanism

Lanreotid är en oktapeptid härledd från endogent somatostatin. Liksom somatostatin hämmar lanreotid ett flertal endokrina, neuroendokrina, exokrina och parakrina funktioner. Lanreotid har hög affinitet till de humana somatostatinreceptorerna (SSTR) 2 och 5 och minskad bindningsaffinitet för humana SSTR 1, 3 och 4. Aktiviteten vid humana SSTR 2 och 5 anses vara den primära mekanismen för tillväxthormonhämning. Lanreotid är mer aktiv än naturligt somatostatin och uppvisar en längre verkningsstid.

Lanreotid hämmar liksom somatostatin exokrin sekretion inklusive den basala utsöndringen av motilin, matsmältningshämmande peptid och pankreaspolypeptid, men har ingen signifikant effekt på fastande sekretin eller gastrinutsöndring. Utöver detta minskar lanreotid även plasmanivåerna av kromogranin A och 5-HIAA (5-hydroxiindolättiksyra) i urin hos GEP-NET-patienter med förhöjda nivåer av dessa tumörmarkörer. Lanreotid hämmar i stor utsträckning måltidsinducerad ökning av övre tarmkårets arteriella blodflöde och det portala venösa blodflödet. Lanreotid reducerar signifikant prostaglandin E1-stimulerad tarmsekretion av vatten, natrium, kalium och klorid. Lanreotid reducerar prolaktinnivåer hos långtidsbehandlade patienter med akromegali.

I en öppen studie administrerades lanreotid 120 mg var 28:e dag i 48 veckor till 90 tidigare obehandlade akromegalipatienter som diagnostiserats med hypofysemakroadenom.

En tumörvolymminskning på ≥ 20 % konstaterades hos 63 % av patienterna (95 % KI: 52 %–73 %). Vid vecka 48 var den genomsnittliga procentuella minskningen av tumörvolymen 26,8 %. GH-nivåerna var lägre än 2,5 ug/l hos 77,8 % av patienterna och IGF 1-nivåerna normaliserades hos 50 % av patienterna. Normaliserade IGF 1-nivåer i kombination med GH-nivåer under 2,5 ug/l observerades hos 43,5 % av patienterna. De flesta av patienterna rapporterade en lindring av akromegalisymtom såsom trötthet, kraftiga svettningar, artralgi och svullnad i mjukvävnad. Både tidig och fortsatt minskning av tumörvolymen samt lägre koncentrationer av tillväxthormon och IGF-1 sågs från vecka 12. Patienter som förväntades kräva kirurgi eller strålbehandling av hypofysen under studieperioden exkluderades ur studien.

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, fas III multicenterstudie som pågick under en bestämd tid på 96 veckor, undersöktes den antiproliferativa effekten av lanreotid hos patienter med gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer.

Patienter randomiserades i förhållandet 1:1 till att få antingen lanreotid 120 mg var 28:e dag (n = 101) eller placebo (n = 103). Randomiseringen stratifierades för tidigare behandling vid påbörjandet av studien och för progression vid baslinjen, mätt med RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), under en 3 till 6 månaders screeningfas.

Patienterna hade metastaserande och/eller lokalt avancerad inoperabel sjukdom med histologiskt bekräftad väl eller måttligt differentierad tumör främst lokaliserad i pankreas (44,6 % patienter), midgut (35,8 %), hindgut (6,9 %) eller med annan/okänd primär lokalisering (12,7 %).

69 % av patienterna med GEP-NET hade tumörgrad 1 (G1), definierad antingen av proliferationsindex $Ki67 \leq 2$ % (50,5 % av den totala patientpopulationen) eller ett mitotiskt index < 2 mitoser/10 HPF (18,5 % av den totala patientpopulationen) och 30 % av patienterna med GEP-NET hade tumörer i det lägre intervallet av grad 2 (G2) (definierad som ett $Ki67$ -värde > 2 % - ≤ 10 %). För 1 % av patienterna fanns ingen information om grad. Studien exkluderade patienter med GEP-NET G2 med högre cellulär proliferationsvärde ($Ki67 > 10$ % - ≤ 20 %) och GEP neuroendokrina karcinom G3 ($Ki67$ -index > 20 %).

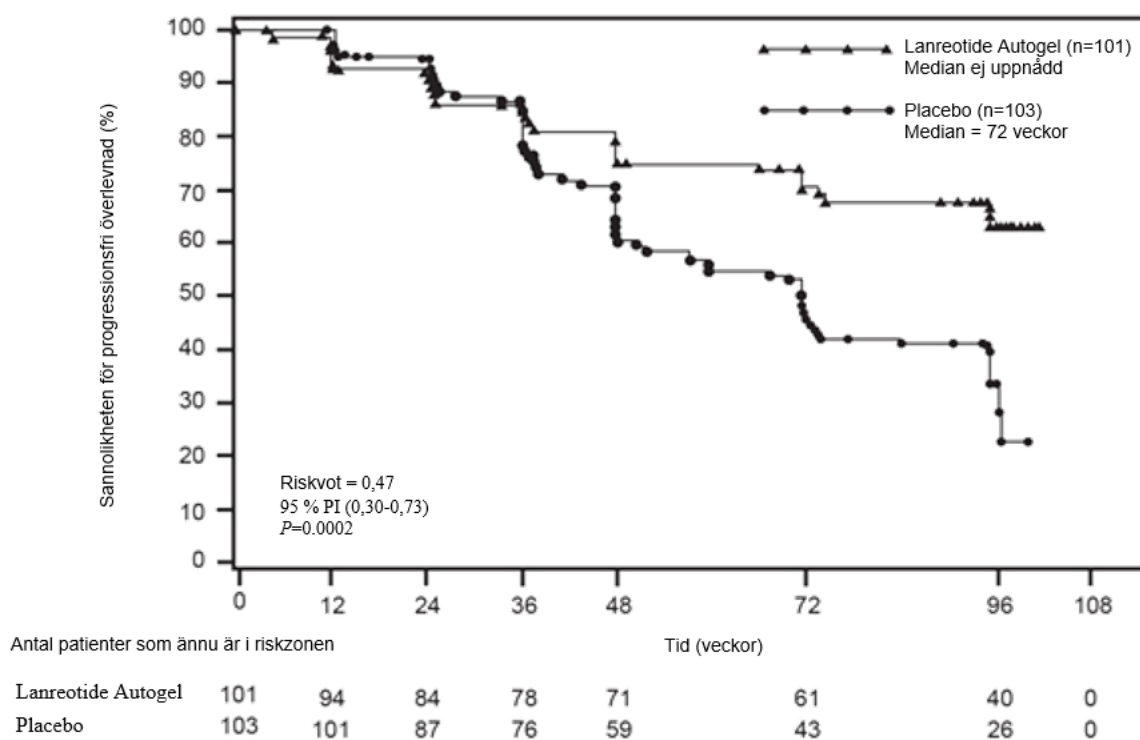
Totalt hade 52,5 % av patienterna en tumörbörda i levern ≤ 10 %, 14,5 % hade en tumörbörda i levern > 10 och ≤ 25 % och 33 % hade en tumörbörda i levern > 25 %.

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS), mätt som tid till antingen sjukdomsprogression enligt RECIST 1.0 eller död inom 96 veckor efter första administrering. PFS-analysen gjordes med en oberoende central granskning av röntgenbilder för bedömning av progression.

Tabell 1: Resultat för effekt i fas III-studien

| Mediantid för progressionsfri överlevnad (veckor) | | Riskkvot (95 % KI) | Minskning i risk för progression eller död | p-värde |
|---|---|-------------------------|--|---------|
| Lanreotid (n = 101) | Placebo (n = 103) | | | |
| > 96 veckor | 72,00 veckor (95 % KI: 48,57, 96,00) | 0,470 (0,304, 0,729) | 53 % | 0,0002 |

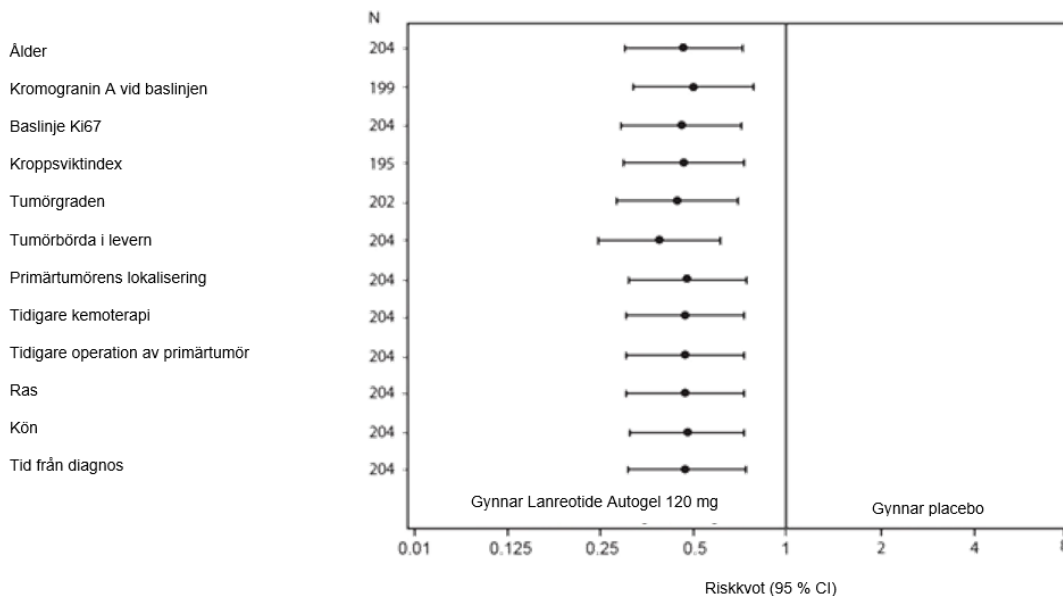
Figur 1: Kaplan-Meier-kurvor över progressionsfri överlevnad



Den gynnsamma effekten av lanreotid med sänkt risk för progression eller död var konsekvent oberoende primärtumören lokaliserig, tumörbörda i levern, tidigare kemoterapi, baslinjen för Ki67, tumörgrad eller andra redan specificerade egenskaper som visas i figur 2.

I den totala studiepopulationen observerades kliniskt relevant fördel med lanreotidbehandling hos patienter med primärtumörer i pankreas och midgut samt tumörer av annan/okänd lokaliserig. Det begränsade antalet patienter med tumörer i hindut (14/204) bidrog till svårigheter att tolka resultaten i denna subgrupp. Tillgängliga data tyder inte på någon fördel med lanreotid hos dessa patienter.

Figur 2 – Resultat från kovariatanalys av PFS med Cox Proportional Hazards-modell



Obs: Alla riskkvoter är i relation till Lanreotide Autogel vs Placebo. Resultaten från kovariater härleds från separat Cox PH-modeller med termer för behandling, progression vid baslinjen, tidigare terapitillträde och termen märkt på vertikala axeln.

Crossover från placebo till lanreotidbehandling förekom i hos 45,6 % (47/103) av patienterna i den öppna förlängningsstudien.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller lanreotid för alla grupper av den pediatrika populationen för akromegali och gigantism (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2). Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit med gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (med undantag för neuroblastom, neuroganglioblastom och feokromocytom) i listan över undantag för en kategori av läkemedel.

5.2 Farmakinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering till friska försökspersoner visade lanreotids farmakokinetiska parametrar begränsad extravaskulär distribution med en distributionsvolym vid steady-state på 16,1 liter. Totalt clearance var 23,7 l/timme, terminal halveringstid var 1,14 timmar och genomsnittlig residensstid var 0,68 timmar.

I studier som utvärderade utsöndring, utsöndrades mindre än 5 % av lanreotid i urinen och mindre än 0,5 % återfanns oförändrad i avföringen, vilket tyder på viss utsöndring via galla.

Efter djup subkutan administrering av lanreotid 60 mg, 90 mg och 120 mg till friska frivilliga ökade lanreotidkoncentrationen för att uppnå en genomsnittlig maximal serumkoncentration på 4,25, 8,39 respektive 6,79 ng/ml. Dessa värden av C_{max} uppnås under den första dagen efter en administreringstid på 8, 12 respektive 7 timmar (medianvärden). Från den högsta nivån minskar koncentrationen av lanreotid i serum långsamt enligt en första ordningens kinetik med en terminal halveringstid på 23,3, 27,4 respektive 30,1 dagar. 4 veckor efter administreringen var genomsnittliga lanreotidnivåer i serum 0,9, 1,11 respektive 1,69 ng/ml. Absolut biotillgänglighet var 73,4, 69,0 respektive 78,4 %.

Efter djup subkutan administrering av lanreotid 60 mg, 90 mg och 120 mg till patienter med akromegali ökade lanreotidkoncentrationen för att uppnå en genomsnittlig maximal

serumkoncentration på 1,6, 3,5 respektive 3,1 ng/ml. Dessa C_{max} -värden uppnås under den första dagen efter en administreringstid på 6, 6 respektive 24 timmar. Från den högsta nivån minskar koncentrationen av lanreotid i serum långsamt enligt en första ordningens kinetik och 4 veckor efter administreringen var genomsnittliga lanreotidnivåer i serum 0,7, 1,0 respektive 1,4 ng/ml.

Steady state-nivåer av lanreotid i serum uppnåddes i genomsnitt efter 4 injektioner var 4:e vecka. Efter upprepad dosering var 4:e vecka var de genomsnittliga C_{max} -värdena vid steady state 3,8, 5,7 och 7,7 ng/ml för 60, 90 respektive 120 mg och de genomsnittliga C_{min} -värdena som erhålls är 1,8, 2,5 och 3,8 ng/ml. Fluktuationsindexet för topp/dalvärden var måttligt, varierande från 81 till 108 %.

Linjär farmakokinetisk frisättningsprofil sågs efter djup subkutan administrering av lanreotid 60, 90 och 120 mg hos patienter med akromegali.

I en populationsfarmakokinetisk analys med 290 GEP-NET-patienter som fick lanreotid 120 mg, sågs initialt en snabb frisättning, genomsnittligt C_{max} på $7,49 \pm 7,58$ ng/ml uppnåddes inom den första dagen efter en enda injektion. Steady state-koncentrationer uppnåddes efter 5 injektioner med lanreotid 120 mg var 28:e dag och varade fram till den sista uppmätningen (upp till 96 veckor efter den första injektionen). Vid steady state var genomsnittligt C_{max} $13,9 \pm 7,44$ ng/ml och de genomsnittliga lägsta värdena $6,56 \pm 1,99$ ng/ml. Genomsnittliga terminal halveringstid var $49,8 \pm 28,0$ dagar.

Nedsatt njur-/leverfunktion

Personer med gravt nedsatt njurfunktion visar en cirka 2-faldig minskning i total serumclearance för lanreotid och därmed en ökning av halveringstiden och AUC. Hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion, observerades en minskning av clearance (30 %). Distributionsvolym och genomsnittlig residenstid ökade hos personer med alla grader av leverinsufficiens.

I den populationsfarmakokinetiska analysen av 165 GEP-NET-patienter med milt till måttligt nedsatt njurfunktion (106 respektive 59) som behandlades med Myrelez sågs ingen effekt på clearance av lanreotid. GEP-NET-patienter med svårt nedsatt njurfunktion har inte studerats.

Inga GEP-NET-patienter med nedsatt leverfunktion (enligt Child-Pugh score) studerades.

Det är inte nödvändigt att ändra startdos för patienter med njur- eller leverfunktion, eftersom serumkoncentrationer av lanreotid i dessa populationer förväntas vara väl inom intervallet för serumkoncentrationer som tolereras väl hos friska personer.

Äldre patienter

Äldre personer visar en ökning av halveringstid och genomsnittlig residenstid jämfört med friska yngre personer. Det är inte nödvändigt att ändra startdos för äldre patienter eftersom serumkoncentrationer för lanreotid i denna population förväntas vara väl inom intervallet för serumkoncentrationer som tolereras väl hos friska personer.

I en populationsfarmakokinetisk analys av 122 GEP-NET-patienter i åldern 65 till 85 år, observerades ingen effekt av ålder på lanreotids clearance eller distributionsvolym.

5.3 Prekliniska säkerhetsdata

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

I studier som undersöker risk för cancerutveckling utförda på råttor och möss, har inga systematiska neoplastiska förändringar observerats vid doser som överstiger de som uppnås hos människa vid terapeutiska doser. Ökad förekomst av subkutana tumörer observerades vid injektionsstället, sannolikt

beroende av den ökade dosfrekvensen hos djur (dagligen) jämfört med månatlig dosering hos människor och kan därför saknas klinisk relevans.

Lanreotid visade inte någon genotoxisk potential i *in vitro* och *in vivo* standardtester.

Lanreotid var inte teratogent hos råttor och kaniner. Embryo-fostertoxicitet observerades hos råttor (ökad förlust före implantation) och hos kaniner (ökad förlust efter implantation). Reproduktionsstudier på dräktiga råttor som gavs 30 mg/kg varannan vecka genom subkutan injektion (5 gånger den humana dosen baserat på jämförelse i kroppsytta) resulterade i minskad embryo-/fosteröverlevnad. Studier på dräktiga kaniner som gavs subkutana injektioner på 0,45 mg/kg/dag (två gånger den humana terapeutiska exponeringen vid den maximala rekommenderade dosen på 120 mg, baserat på jämförelser av relativ kroppsytta) visade minskad fosteröverlevnad och ökade avvikelser i skelett/mjukvävnad hos foster.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.
Koncentrerad ättiksyra (för pH-justering).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter att skyddspåsen av aluminium har öppnats ska läkemedlet användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedlet kan åter läggas in i kylan (antalet temperaturvariationer får inte överstiga tre) för förvaring och senare användning, förutsatt att det förvarats i öppen skyddspåse vid högst 40 °C i sammanlagt högst 24 timmar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Myrelez tillhandahålls i en förfylld spruta (av polypropen, försluten med en kolvpropp av termoplastisk elastomergummi och förseglad med ett lock av polypropen). Sprutan ligger i ett plasttråg förseglat i en aluminiumpåse tillsammans med en separat förpackad automatiskt stickskyddande nål för engångsbruk. Båda artiklarna är samförpackade i en kartong.

Kartong med en 0,5 ml spruta och en skicksskyddande nål (1,2 mm × 20 mm) i samma förpackning. Flerpack med 3 kartonger, som var och en innehåller en 0,5 ml spruta och en stickskyddande nål (1,2 mm × 20 mm) i samma förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Injektionsvätskan i den förfyllda sprutan är klar att användas.

Ska användas omedelbart efter öppnande. Endast för engångsbruk. Använd inte om påsen är skadad eller tidigare öppnad.

Det är viktigt att läkemedlet injiceras exakt enligt anvisningarna i bipacksedeln.

Den använda injektionssprutan ska kastas i behållare avsedd för stickande/skärande avfall.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Amdipharm Limited
3 Burlington Road
Dublin 4,
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

60 mg: MTnr: 36948
90 mg: MTnr: 36949
120 mg: MTnr: 36950

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

04.06.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.7.2024