

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Somatuline® Autogel®, 60 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
Somatuline® Autogel®, 90 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
Somatuline® Autogel®, 120 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: lanreotid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Somatuline Autogel, 60 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
Napunjeni injekcioni špric sadrži 60 mg lanreotida (u obliku lanreotid-acetata).

Somatuline Autogel, 90 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
Napunjeni injekcioni špric sadrži 90 mg lanreotida (u obliku lanreotid-acetata).

Somatuline Autogel, 120 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
Napunjeni injekcioni špric sadrži 120 mg lanreotida (u obliku lanreotid-acetata).

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži presičeni rastvor lanreotid-acetata što odgovara 0,246 mg lanreotid baze/mg rastvora, čime se obezbeđuje primena stvarne doze od 60 mg, 90 mg odnosno 120 mg lanreotida.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.
Bela do slabo žuta polučvrsta faza u injekcionom špricu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Somatuline Autogel je indikovano za:

- terapiju akromegalije kod pacijenata kod kojih cirkulišuće koncentracije hormona rasta (GH) i/ili insulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF-1) nisu normalizovane nakon hirurške intervencije i/ili radioterapije, kao i kod pacijenata kod kojih se hirurška intervencija i/ili radioterapija ne mogu primeniti;
- olakšanje kliničkih simptoma povezanih sa akromegalijom;
- olakšanje kliničkih simptoma povezanih sa karcinoidnim tumorima.
- terapiju gradus 1 i gradus 2 (Ki67 indeks do 10%) gastroenteropankreasnih neuroendokrinih tumora (GEP-NETs) embrionalnog porekla iz srednjeg creva, pankreasa ili nepoznatog porekla kada se isključi primarno embrionalno poreklo iz zadnjeg creva, kod odraslih pacijenata sa neresektibilnom, lokalno uznapređovalom ili metastatskom bolešću (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Lek Somatuline Autogel, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, dostupan je u tri različite jačine: 60 mg, 90 mg i 120 mg lanreotida.

Akromegalija

Preporučena početna doza je 60 do 120 mg primenjena na svakih 28 dana.

Nakon toga, dozu treba prilagoditi prema individualnom odgovoru svakog pacijenta (na osnovu smanjenja simptoma i/ili smanjenja GH i/ili IGF-1 nivoa).

Ukoliko se ne postigne željeni odgovor, doza se može povećati.

Doza se može povećati ukoliko su GH nivoi preko 2,5 nanograma/mL.

Za GH nivoe između 2,5 nanograma/mL i 1 nanograma/mL, doza se može održavati, ako je IGF-1 nivo normalan prilagođeno uzrastu.

Ukoliko se postigne potpuna kontrola (na osnovu nivoa GH ispod 1 nanograma/mL, normalizovanih nivoa IGF-1 i/ili nestanak simptoma), doza se može smanjiti.

Pacijenti koji su dobro kontrolisani pri primeni analoga somatostatina mogu se lečiti primenom leka Somatuline Autogel svakih 42 ili 56 dana. Na primer: pacijenati koji su dobro kontrolisani pri primeni leka Somatuline Autogel 60 mg koji se primenjuje svakih 28 dana, mogu biti lečeni primenom leka Somatuline Autogel 120 mg svakih 56 dana, i pacijenti koji su dobro kontrolisani pri primeni leka Somatuline Autogel 90 mg koji se primenjuje svakih 28 dana, mogu biti lečeni primenom leka Somatuline Autogel 120 mg svaka 42 dana.

Dugotrajna kontrola simptoma i vrednosti GH i IGF-1 se uzima kao klinički indikator stanja pacijenta.

Klinički simptomi povezani sa karcinoidnim tumorima

Preporučena početna doza je 60 - 120 mg primenjeno svakih 28 dana.

Nakon toga, dozu treba prilagoditi prema individualnom odgovoru svakog pacijenta u skladu sa stepenom postignutog olakšanja simptoma. Maksimalna preporučena doza je 120 mg leka Somatuline Autogel svakih 28 dana.

Pacijenti koji su dobro kontrolisani pri primeni analoga somatostatina mogu se lečiti lekom Somatuline Autogel 120 mg svakih 42 ili 56 dana. Na primer: pacijenati koji su dobro kontrolisani pri primeni leka Somatuline Autogel 60 mg koji se primenjuje svakih 28 dana, mogu biti lečeni primenom leka Somatuline Autogel 120 mg svakih 56 dana, i pacijenti koji su dobro kontrolisani pri primeni leka Somatuline Autogel 90 mg koji se primenjuje svakih 28 dana, mogu biti lečeni primenom leka Somatuline Autogel 120 mg svaka 42 dana. Trebalo bi pažljivo pratiti simptome kada se sa terapijom pređe na produženi interval doziranja.

Gradus 1 i posledično gradus 2 (Ki67 indeks do 10%) gastroenteropankreasnih neuroendokrinih tumora (GEP-NETs) embrionalnog porekla iz srednjeg creva, pankreasa ili nepoznatog porekla kada se isključi primarno embrionalno poreklo iz zadnjeg creva, kod odraslih pacijenata sa neresektabilnom, lokalno uznapredovalom ili metastatskom bolešću.

Preporučena početna doza leka je 120 mg primenjeno svakih 28 dana. Terapiju lekom Somatuline Autogel treba nastaviti sve dok je potrebna kontrola tumora.

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre, nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata, nije neophodno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Lek Somatuline Autogel nije preporučljiv za primenu kod dece i adolescenata s obzirom na to da ne postoje podaci o efikasnosti i bezbenosti primene leka u ovoj populaciji.

Način primene

Lek Somatuline Autogel treba primeniti kao duboku supkutanu injekciju u gornji eksterni kvadrant glutealne regije ili u gornji spoljašnji deo butine.

Kod pacijenata koji primaju stabilne doze leka Somatuline Autogel, nakon adekvatne obuke, injekciju mogu aplikovati ili oni sami ili osoba koja je prošla tu obuku. U slučaju da pacijent sam vrši aplikaciju, injekciju treba dati u gornji spoljašnji deo butine.

Odluku o tome da pacijent ili druga obučena osoba primene injekciju treba da donese lekar.

Nezavisno od mesta primene, kožu ne treba nabirati i iglu treba ubosti brzo, celom dužinom pod pravim uglom na kožu.

Mesto primene treba naizmenično menjati između leve i desne strane.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, somatostatin ili slične peptide ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

- **Holelitijaza i komplikacije holelitijaze**
Lanreotid može da smanji motilitet žučne kese i dovede do formiranja kamena u žučnoj kesi. Zbog toga se savetuje redovno praćenje pacijenata. Postoje postmarketinški izveštaji o kamenu u žučnoj kesi koji dovodi do komplikacija, uključujući holecistitis, holangitis i pankreatitis, koje zahtevaju holecistektomiju kod pacijenata koji uzimaju lanreotid. Ako se sumnja na komplikacije holelitijaze, treba prestati sa primenom lanreotida i lečiti ih na odgovarajući način.
- **Hiperglikemija i hipoglikemija**
Farmakološke studije na životinjama i ljudima pokazuju da lanreotid, kao i somatostatin i njegovi analozi, inhibira sekreciju insulina i glukagona. Zbog toga kod pacijenata koji primaju terapiju lanreotidom može doći do pojave hipoglikemije ili hiperglikemije. Potrebno je kontrolisati vrednosti šećera u krvi na početku terapije i prilikom prilagođavanja doze, i u skladu sa tim prilagoditi terapiju antidijabeticima.
- **Hipotireoidizam**
Kod pacijenata sa akromegalijom koji su bili na terapiji lanreotidom primećeno je blago smanjenje funkcije tireoidne žlezde, iako se klinički hipotireoidizam javljao retko. Kada je to klinički indikovano, treba sprovoditi laboratorijski funkcionalne testove tireoidne žlezde.
- **Bradikardija**
Kod pacijenata koji nemaju srčane probleme, lanreotid može da izazove usporen srčani ritam koji ne mora obavezno da dovede do bradikardije. Kod pacijenata koji imaju srčane poremećaje može se javiti sinusna bradikardija. Savetuje se oprez pri započinjanju terapije lanreotidom kod pacijenata sa bradikardijom (videti odeljak 4.5).
- **Pankreasna funkcija**
Kod nekih pacijenata sa gastroenteropankreasnim neuroendokrinim tumorom, lečenih lanreotidom, uočena je egzokrina insuficijencija pankreasa (engl. *Pancreatic exocrine insufficiency, PEI*). Simptomi egzokrine insuficijencije pankreasa uključuju steatoreju, retku stolicu, bol u abdomenu i gubitak telesne mase. Treba razmotriti da pacijenti sa ovim simptomima, budu pod praćenjem i na odgovarajućoj terapiji egzokrine insuficijencije pankreasa u skladu sa kliničkim smernicama.

Prepisivanje odgovarajućih enzima pankreasa opravdano je pojavom značajnog i trajnog povećanja steatoreje.

- **Praćenje tumora hipofize**

Kod pacijenata sa akromegalijom, upotreba lanreotida nije izuzeta od praćenja zapremine tumora hipofize.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

- Farmakološki gastrointestinalni efekti lanreotida mogu da dovedu do smanjenja intestinalne resorpcije istovremeno primenjenih lekova, uključujući ciklosporin.
Istovremena primena lanreotida sa ciklosporinom može dovesti do smanjenja relativne bioraspoloživosti ciklosporina, tako da može biti potrebno prilagođavanje doze ciklosporina kako bi se održale terapijske vrednosti.
- Interakcije sa lekovima koji se u velikoj meri vezuju za proteine plazme su malo verovatne jer se lanreotid umereno vezuje za proteine u serumu.
- Rizik od hipoglikemije ili hiperglikemije: smanjenje potreba za antidijabetičkom terapijom nakon smanjenja ili povećanja sekrecije endogenog glukagona.
- Mora se pojačati samokontrola glikemije i doziranje antidijabetičke terapije tokom primene lanreotidom treba prilagoditi prema potrebi.
- Istovremena primena lekova koji indukuju bradikardiju (npr. beta blokatori) može da ima dodatni efekat na blago usporavanje srčanog ritma izazvanog lanreotidom. Može biti potrebno prilagođavanje doze ovih istovremeno primenjenih lekova.
- Ograničeni literaturni podaci ukazuju da istovremena primena analoga somatostatina i bromokriptina može povećati raspoloživost bromokriptina.
- Postoje ograničeni podaci koji ukazuju na to da analozi somatostatina mogu da smanje metabolički klirens jedinjenja koja se metabolišu posredstvom enzima citohroma P450, što može biti posledica supresije hormona rasta. Budući da se ovakav efekat lanreotida ne može isključiti, savetuje se oprez kada se primenjuju drugi lekovi koji se metabolišu posredstvom CYP3A4, a koji imaju mali terapijski indeks (npr. kvinidin, terfenadin).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoji ograničeni broj podataka (manje od 300 ishoda trudnoće) o primeni lanreotida kod trudnica.

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost, ali bez dokaza o teratogenim efektima (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Kao mera predostrožnosti, poželjno je izbegavati primenu lanreotida tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se lek Somatuline Autogel izlučuje u majčino mleko.

Rizik za novorođenčad/odojčad se ne može isključiti.

Lek Somatuline Autogel ne treba primenjivati tokom dojenja.

Fertilitet

Na ženama pacova uočena je smanjena plodnost usled inhibicije sekrecije GH pri dozama većim od terapijskih doza propisanih kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Somatuline Autogel ima mali ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, ali je tokom primene leka Somatuline Autogel prijavljena vrtoglavica. Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju ovog leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Međutim, tokom primene ovog leka zabeležena je vrtoglavica (videti odeljak 4.8). Ukoliko pacijent oseti vrtoglavicu, ne treba da upravlja vozilima niti rukuje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva koja su se javljala kod pacijenata sa akromegalijom i GEP-NET lečenih lanreotidom u kliničkim studijama navedena su po klasama sistema organa u skladu sa sledećom klasifikacijom:

Veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Najčešće očekivane neželjene reakcije nakon primene lanreotida su gastrointestinalni poremećaji (najčešće su prijavljene dijareja i bol u stomaku, obično blagog ili umerenog intenziteta i prolaznog karaktera), holeritijaza (često bez simptoma) i reakcije na mestu primene injekcije (bol, čvorići i induracije).

Profil neželjenih reakcija je sličan kod svih indikacija.

Klasa sistema organa	veoma često ($\geq 1/10$)	često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	postmarketinška bezbednosna saznanja (nepoznata učestalost)
Poremećaji imunskog sistema				alergijske reakcije (uključujući angioedem, anafilaksu, hipersenzitivnost (preosetljivost))
Poremećaji metabolizma i ishrane		hipoglikemija, smanjen apetit**, hiperglikemija, dijabetes melitus		
Psihijatrijski poremećaji			nesanica*	
Poremećaji nervnog sistema		vrtoglavica, glavobolja, letargija**		
Kardiološki poremećaji		sinusna bradikardija*		
Vaskularni poremećaji			naleti vrućine*	
Gastrointestinalni i poremećaji	dijareja, retka stolica*, bol u abdomenu	mučnina, povraćanje, konstipacija, nadutost, distenzija abdomena, osećaj	obezbojavanje fecesa*	egzokrina insuficijencija pankreasa, pankreatitis

		nelagodnosti u stomaku*, dispepsija steatoreja**		
Hepatobilijarni poremećaji	holelitijaza	bilijarna dilatacija *		holecistitis, holangitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		alopecija, hipotrihoza*		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		bol u mišićno-koštanom sistemu**, mijalgija**		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		astenija, zamor, reakcije na mestu primene injekcije (bol, masovna induracija, čvorići, pruritus)		apsces na mestu primene
Ispitivanja		povećane vrednosti ALT*, odstupanje od normalnih vrednosti AST*, odstupanje od normalnih vrednosti ALT*, povećane vrednosti bilirubina*, povećane vrednosti glukoze u krvi*, povećane vrednosti glikoliziranog hemoglobina*, smanjena telesna masa, smanjene vrednosti enzima pankreasa**	povećane vrednosti ASAT*, povećane vrednosti alkalne fosfataze*, odstupanje od normalnih vrednosti bilirubina*, smanjena koncentracija natrijuma u krvi*	

* na osnovu studija kod pacijenata sa akromegalijom

** na osnovu studija kod pacijenata sa GEP-NET

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja, terapija je simptomatska.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Hormoni hipofize i hipotalamusa i analozi; hormoni hipotalamusa, somatostatin i analozi

ATC šifra: H01CB03

Mehanizam dejstva:

Lanreotid je oktapeptidni analog prirodnog somatostatina. Kao i somatostatin, lanreotid je inhibitor različitih endokrinih, neuroendokrinih, egzokrinih i parakrinih funkcija. Ima veliki afinitet za humane somatostatinske receptore (SSTR) 2, 3 i 5 i smanjen afinitet vezivanja za humane SSTR 1 i 4. Aktivnost na SSTR 2 i 5 se smatra glavnim mehanizmom odgovornim za inhibiciju hormona rasta (GH). Lanreotid je aktivniji od prirodnog somatostatina i dejstvo mu je značajno duže.

Lanreotid, kao i somatostatin, ispoljava opštu egzokrinu antisekretornu aktivnost. Inhibira bazalnu sekreciju motilina, gastrinog inhibitorynog peptida i pankreasnog polipeptida, ali nema značajan efekat na lučenje sekretina i gastrina u stanju gladovanja.

Osim toga, lanreotid smanjuje vrednosti hromogranina A u plazmi i 5 hidroksiindolacetatne kiseline u urinu kod većine pacijenata sa GEP-NET i povećanim vrednostima ovih tumor markera. Lanreotid evidentno smanjuje obrokom indukovano povećanje protoka krvi kroz gornju mezenteričnu arteriju i portalni venski krvotok.

Lanreotid značajno smanjuje sekreciju vode, natrijuma, kalijuma i hlorida u jejunumu stimulisanu prostaglandinom E1. Lanreotid smanjuje vrednosti prolaktina kod pacijenata sa akromegalijom koji su na dugotrajnoj terapiji.

Kod pacijenata sa akromegalijom lanreotid može izazvati smanjenje zapremine tumorskog tkiva.

U otvorenoj nekontrolisanoj studiji, lek Somatuline Autogel 120 mg je primenjivan svakih 28 dana tokom 48 nedelja kod 90 prethodno nelečenih akromegaličnih pacijenata sa dijagnozom makroadenom hipofize.

Studija je isključila pacijente za koje se očekivalo da je neophodna hirurška intervencija na hipofizi ili radioterapija tokom perioda ispitivanja.

U 48. nedelji, 63% pacijenata je pokazalo klinički relevantno smanjenje obima tumora od $\geq 20\%$ (što je bila primarna krajnja tačka efikasnosti) iako statistička značajnost nije postignuta (95% CI: 52% - 73%).

Prosečno smanjenje zapremine tumora je iznosilo 26,8%, GH vrednosti su bile ispod 2,5 mikrograma/L kod 77,8% pacijenata, a vrednosti IGF-1 su normalizovane kod 50%. Normalizacija vrednosti IGF-1 u kombinaciji sa vrednostima GH ispod 2,5 mikrograma/L primećeni su kod 43,5% pacijenata.

Većina pacijenata je prijavila jasno ublažavanje simptoma akromegalije kao što su glavobolja (38,7%), umor (56,5%), pojačano znojenje (66,1%), artralgiya (59,7%) i oticanje mekih tkiva (66,1%).

Od 12. nedelje pa nadalje (održavano je 48 nedelja) primećeno je i rano i kontrinuirano smanjenje volumena tumora, kao i GH i IGF-1 nivoi.

Randomizovana, dvostruko slepa, multicentrična, placebo kontrolisana studija faze III, u trajanju od 96 nedelja, sprovedena je sa lekom Somatuline Autogel kod pacijenata sa gastroenteropankreasnim neuroendokrinim tumorima u cilju procene antiproliferativnog efekta lanreotida.

Pacijenti su randomizovani 1:1 kako bi primili ili lek Somatuline Autogel 120 mg, svakih 28 dana (n=101) ili placebo (n=103). Randomizacija je određena prethodnom terapijom na početku i prisustvom/ odsustvom

progresije na početku, procenjeno na osnovu RECIST 1,0 (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) tokom 3 do 6 meseci skrining faze.

Pacijenti su imali metastatske i/ili lokalno uznapredovale neoperabilne bolesti sa histološki potvrđenim, dobro ili umereno dobro diferenciranim tumorima, primarno lokalizovanim u pankreasu (44,6% pacijenata), središnjem (36,7%) ili završnom (6,9%) delu digestivnog trakta, ili je primarna lokalizacija bila nepoznata (12,7%).

Šezdeset devet procenata pacijenta sa GEP-NET je imalo tumor gradusa 1 (G1), definisan bilo indeksom proliferacije $Ki67 \leq 2\%$ (50,5% ukupne populacije pacijenata) ili mitotskim indeksom < 2 mitoze /10 HPF (18,5% ukupne populacije pacijenata) i 30% pacijenata sa GEP-NET je imalo tumore u manjem opsegu gradusa 2 (G2) (definisan indeksom proliferacije $Ki67 \text{ index} > 2\% - \leq 10\%$). Gradus nije bio dostupan kod 1% pacijenata. U studiji su isključeni pacijenti sa G2 GEP-NET sa većim indeksom ćelijske proliferacije ($Ki67 > 10\% - \leq 20\%$) i G3 GEP neuroendokrinim karcinomima ($Ki67 \text{ index} > 20\%$).

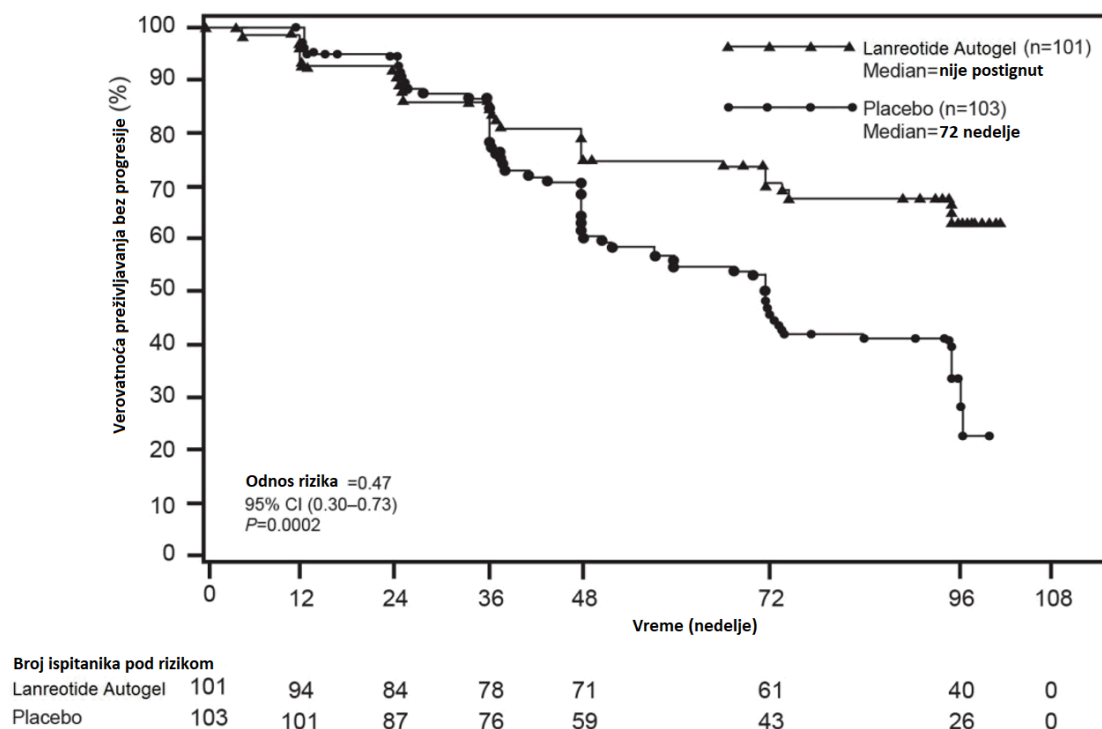
Ukupno, 52,5% pacijenata je imalo opterećenje tumora jetre $\leq 10\%$, 14,5% je imalo opterećenje tumora jetre $> 10\%$ i $\leq 25\%$, a 33% je imalo opterećenje tumora jetre $> 25\%$.

Primarni parametar praćenja efikasnosti je bilo preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) mereno kao vreme do progresije bolesti sa RECIST 1,0 ili do smrtnog ishoda u toku 96 nedelja nakon prve primene leka. Za analizu PFS korišćene su nezavisne, centralno obrađene radiološke procene progresije.

Tabela 1. Rezultati efikasnosti studije faze III

Medijana preživljavanja bez progresije bolesti (nedelje)		Odnos rizika (95% CI)	Smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrtnog ishoda	p-vrednost
Somatuline Autogel (n=101)	Placebo (n=103)			
> 96 nedelja	72,00 nedelje (95% CI: 48,57; 96,00)	0,470 (0,304; 0,729)	53%	0,0002

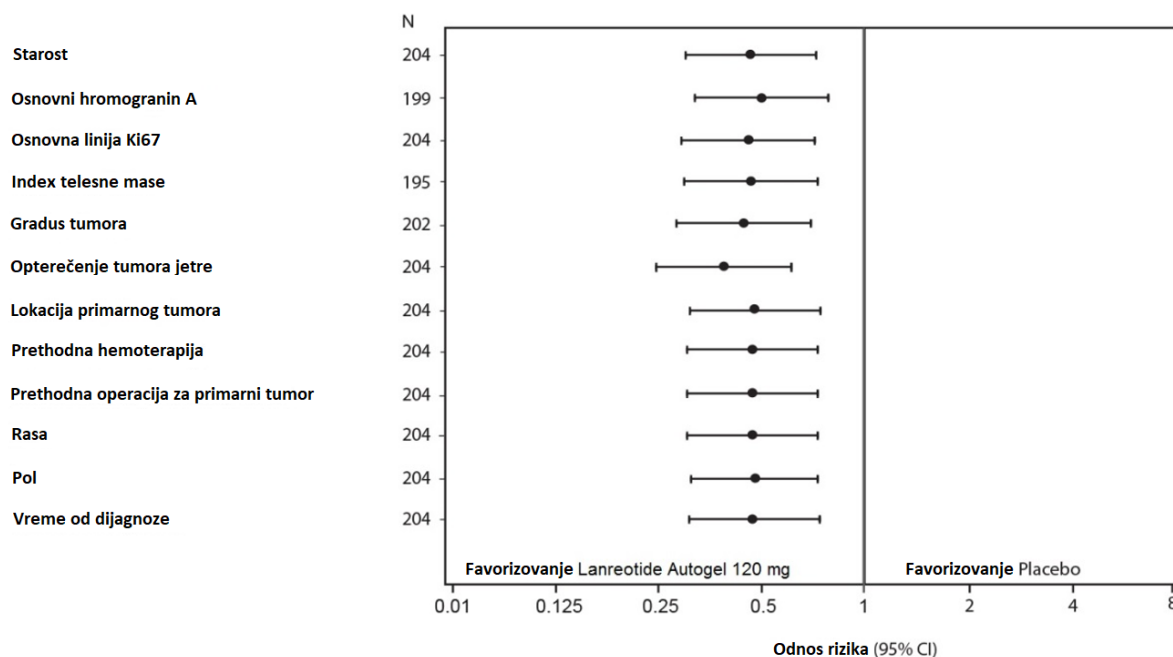
Slika 1. Kaplan-Meier krive preživljavanja bez progresije bolesti



Pozitivan efekat leka Somatuline Autogel u smanjenju rizika od progresije bolesti ili smrtnog ishoda je bio konzistentan nezavisno od lokalizacije primarnog tumora, opterećenja tumora jetre, prethodne hemoterapije, osnovne linije Ki67, gradusa tumora ili drugih prespecifičnih karakteristika prikazanih na slici 2.

Klinički značajna korist leka Somatuline Autogel primećena je u lečenju pacijenata sa tumorima pankreasa, intestinuma i ostalih/ nepoznatog porekla u ispitivanoj populaciji. Ograničen broj pacijenata sa tumorima kuka (14/104) otežao je interpretaciju rezultata u ovoj podgrupi. Raspoloživi podaci su pokazali da kod ove grupe pacijenata nije bilo koristi od lečenja lanreotidom.

Slika 2. Rezultati analize varijanse Cox proporcionalnih rizika PFS



Napomena: Svi odnosi rizika su relativni rizici za Lanreotide Autogel naspram placebo. Rezultati za varijanse su izvedeni iz odvojenih Cox PH modela sa terminima za lečenje, progresijom na početku, prethodnom terapijom na početku i terminom označenim na vertikalnoj osi.

U produžetku otvorene studije 45,6 % pacijenata (47/103) je prešlo sa placebo na terapiju lekom Somatuline Autogel.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je odobrila izostavljanje obaveze dostavljanja rezultata studije sa lekom Somatuline Autogel kod svih grupa pedijatrijskih pacijenata sa akromegalijom i uvećanjem hipofize (pogledati odeljak 4.2 za informacije o primeni u pedijatrijskoj populaciji). Evropska agencija za lekove je navela gastroenteropankreasne, neuroendokrine tumore (izuzev neuroblastoma, neuroanglioblastoma, feohromocitoma).

5.2. Farmakokinetički podaci

Intrinzički farmakokinetički parametri lanreotida nakon intravenske primene kod zdravih dobrovoljaca ukazuju na ograničenu ekstravaskularnu distribuciju, sa volumenom distribucije u stanju ravnoteže od 16,1 L. Ukupni klirens je 23,7 L/satu, terminalno poluvreme eliminacije 1,14 sati, a srednje vreme zadržavanja leka 0,68 sati.

U studijama koje su procenjivale izlučivanje lanreotida, primećeno je da se manje od 5% lanreotida izlučuje putem urina, a manje od 0,5% se može naći u fecesu u nepromenjenom obliku, što ukazuje i na delimičnu bilijarnu ekskreciju.

Nakon primene duboke supkutane injekcije leka Somatuline Autogel u dozama od 60 mg, 90 mg i 120 mg kod zdravih dobrovoljaca, postižu se maksimalne koncentracije lanreotida u serumu od 4,25 nanograma/mL, 8,39 nanograma/mL i 6,79 nanograma/mL. Ove vrednosti C_{max} se postižu tokom prvog dana 8, 12 i 7 sati nakon primene (medijana vrednosti). Nakon postizanja maksimalnih koncentracija, koncentracija lanreotida u serumu opada polako prateći kinetiku prvog reda uz terminalno poluvreme eliminacije od 23,3; 27,4 i 30,1 dana redom, a 4 nedelje nakon primene prosečne koncentracije lanreotida u serumu iznose 0,9; 1,11 i 1,69 nanograma/mL, redom. Apsolutna bioraspoloživost iznosi 73,4%; 69,0% i 78,4%.

Nakon primene duboke supkutane injekcije leka Somatuline Autogel u dozama od 60 mg, 90 mg i 120 mg kod pacijenata sa akromegalijom, postižu se maksimalne koncentracije lanreotida u serumu od 1,6 nanograma/mL, 3,5 nanograma/mL i 3,1 nanogram/mL. Ove vrednosti C_{max} se postižu tokom prvog dana 6,6 i 24 sata nakon primene. Nakon postizanja maksimalnih koncentracija, koncentracija lanreotida u serumu

opada polako prateći kinetiku prvog reda, a 4 nedelje nakon primene prosečne koncentracije lanreotida u serumu iznose 0,7; 1,0 i 1,4 nanograma/mL, redom.

Ravnotežne koncentracije lanreotida u serumu se postižu u proseku nakon primene 4 injekcije svake 4 nedelje. Nakon ponovljene primene svake 4 nedelje prosečne vrednosti $C_{\max}$ u ravnotežnom stanju su iznosile 3,8; 5,7 i 7,7 nanograma/mL nakon primene doza od 60 mg, 90 mg i 120 mg, redom, dok su prosečne vrednosti $C_{\min}$ iznosile 1,8; 2,5 i 3,8 nanograma/mL. Indeks fluktuacije između minimalnih i maksimalnih koncentracija je umeren i iznosi od 81 do 108%.

Nakon primene duboke supkutane injekcije leka Somatuline Autogel u dozama od 60 mg, 90 mg i 120 mg kod pacijenata sa akromegalijom, primećena je linearna farmakokinetika profila oslobađanja aktivne supstance.

Minimalne koncentracije lanreotida u serumu postignute nakon duboke supkutane primene tri injekcije leka Somatuline Autogel u dozama od 60 mg, 90 mg ili 120 mg svakih 28 dana, slične su stanju dinamičke ravnoteže minimalnih koncentracija lanreotida u serumu kod pacijenata sa akromegalijom koji su prethodno bili lečeni intramuskularno primenjenim lanreotidom u dozi od 30 mg u obliku mikročestica sa produženim oslobađanjem (Somatuline LA), svakih 14, 10 ili 7 dana, redom.

U populacionoj farmakokinetičkoj analizi kod 290 pacijenata sa GEP-NET koji su primali lek Somatuline Autogel u dozi od 120 mg, uočeno je brzo početno oslobađanje sa prosečnim vrednostima $C_{\max}$ od $7,49 \pm 7,58$ nanograma/mL nakon prvog dana primene pojedinačne injekcije. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracije je dostignuto nakon 4 do 5 primena injekcija leka Somatuline Autogel u dozi od 120 mg svakih 28 dana i održavane sve do poslednje procene (do 96 nedelja nakon primene prve injekcije). Prosečne vrednosti $C_{\max}$ u stanju dinamičke ravnoteže su iznosile $13,9 \pm 7,44$ nanograma/mL i prosečne vrednosti u krvi su bile $6,56 \pm 1,99$ nanograma/mL. Prosečna vrednost prividnog terminalnog poluvremena eliminacije je iznosila $49,8 \pm 28,0$ dana.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega/jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, ukupan klirens lanreotida iz seruma je skoro dvostruko smanjen, uz posledično povećanje poluvremena eliminacije i vrednosti PIK. Kod osoba sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre primećeno je smanjenje klirensa (30%). Volumen distribucije i srednje vreme zadržavanja lanreotida u organizmu su povećani kod osoba sa insuficijencijom jetre bez obzira na stadijum oštećenja funkcije.

Nije uočen efekat lanreotida na klirens u populacionoj farmakokinetičkoj analizi kod 165 pacijenata sa GEP-NET sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (106 i 59, redom) koji su primali lek Somatuline Autogel. Nisu ispitivani pacijenti sa GEP-NET sa teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Nisu ispitivani pacijenti sa GEP-NET sa oštećenjem funkcije jetre (prema *Child-Pugh* skali).

Nije neophodno menjati početnu dozu kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili jetre jer se kod ovih populacija očekuje da koncentracije lanreotida u serumu budu u granicama koje se tolerišu kod zdravih ispitanika.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata je primećeno povećanje poluvremena eliminacije i srednjeg vremena zadržavanja leka u organizmu u poređenju sa zdravim mladim ispitanicima. Nije neophodno prilagođavati početnu dozu kod starijih pacijenata jer se očekuje da koncentracije lanreotida u serumu kod ove populacije pacijenata budu u opsegu koncentracija u serumu koje se dobro podnose među zdravim osobama.

U populacionoj farmakokinetičkoj analizi kod 122 pacijenata sa GEP-NET starosti od 65 do 85 godina nije uočen uticaj godina na klirens i volumen distribucije lanreotida.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Efekti u pretkliničkim studijama primećeni su samo kod izloženosti koje se smatraju dovoljno velikim u odnosu na maksimalnu izloženost kod ljudi, što ukazuje na mali značaj za kliničku upotrebu.

U studijama karcinogenosti sprovedenim na pacovima i miševa, nisu primećene sistemske neoplastične promene pri dozama većim od terapijskih doza kod ljudi. Primećena je povećana incidenca supkutanih tumora na mestu primene injekcije koja je verovatno posledica pojačane frekvencije primene doza na

životinjama (jednom dnevno) u poređenju sa mesečnim doziranjem kod ljudi, zbog toga ne može imati klinički značaj.

Rezultati *in vitro* i *in vivo* standardnih test baterija nisu pokazali genotoksični potencijal lanreotida.

Lanreotid nije ispoljio teratogena dejstva na pacovima i kunićima. Embrion/fetalna toksičnost je primećena na pacovima (povećan gubitak pre implantacije) i na kunićima (povećan gubitak nakon implantacije).

Reproduktivne studije na skotnim pacovima kojima je primenjivana doza od 30 mg/kg supkutanom injekcijom svake 2 nedelje (pet puta veća od doze kod ljudi, na osnovu poređenja površine tela) pokazale su da dolazi do smanjenog preživljavanja embriona/fetusa. Studije na skotnim kunićima kojima su primenjivane supkutane injekcije od 0,45 mg/kg/dan (dva puta veća od terapijske izloženosti kod ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi od 120 mg, na osnovu poređenja relativne površine tela) pokazuju smanjeno preživljavanje fetusa i povećane abnormalnosti fetalno skeletno/mekog tkiva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

voda za injekcije

sirćetna kiselina, glacijalna (za podešavanje pH vrednosti)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja leka: 3 godine.

Rok upotrebe nakon otvaranja leka: upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C) u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka pogledati odeljak 6.3.

Nakon što se izvadi iz frižidera lek se može čuvati u zaštitnoj kesici na temperaturi do 40°C najduže 72 sata pre primene injekcije ili se može vratiti u frižider i čuvati do kasnije primene injekcije. Ovaj postupak se može ponoviti najviše tri puta tako da ukupno vreme čuvanja leka van frižidera na temperaturi do 40°C ne bude duže od 72 sata.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Somatuline Autogel, 60 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Unutrašnje pakovanje leka Somatuline Autogel, 60 mg, sadrži jedan napunjen injekcioni špric (od polipropilena), kapaciteta punjenja 0,5 mL rastvora za injekciju sa automatskim zaštitnim sistemom koga čine klip sa štitnikom (od brom-butil gume) i pričvršćena igla od nerđajućeg čelika (1,2 mm x 20 mm) pokrivena plastičnom kapicom.

Somatuline Autogel, 90 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Unutrašnje pakovanje leka Somatuline Autogel, 90 mg, sadrži jedan napunjen injekcioni špric (od polipropilena), kapaciteta punjenja 0,5 mL rastvora za injekciju sa automatskim zaštitnim sistemom koga čine klip sa štitnikom (od brom-butil gume) i pričvršćena igla od nerđajućeg čelika (1,2 mm x 20 mm) pokrivena plastičnom kapicom.

Somatuline Autogel, 120 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

Unutrašnje pakovanje leka Somatuline Autogel, 120 mg, sadrži jedan napunjen injekcioni špric (od polipropilena), kapaciteta punjenja 0,5 mL rastvora za injekciju sa automatskim zaštitnim sistemom koga čine klip sa štitnikom (od brom-butyl gume) i pričvršćena igla od nerđajućeg čelika (1,2 mm x 20 mm) pokrivena plastičnom kapicom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan napunjen injekcioni špric pričvršćen za plastično ležište i upakovan u višeslojnu kesicu (polietilen teraftalat/aluminijum/polietilen laminat) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu je spreman za upotrebu.

Nakon prvog otvaranja lek treba upotrebiti odmah.

Za jednokratnu primenu.

Veoma je važno da se lek Somatuline Autogel primeni u skladu sa uputstvima navedenim u Uputstvu za lek.

Nemojte primenjivati lek Somatuline Autogel ukoliko je zaštitna kesica oštećena ili otvorena.

Veoma je važno da se lek primeni u skladu sa uputstvima navedenim u Uputstvu za lek.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD

Batajnički drum 5 A, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Somatuline Autogel, 60 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu: 000457674 2023

Somatuline Autogel, 90 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu: 000457675 2023

Somatuline Autogel, 120 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu: 000457676 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 29.07.2003.

Datum poslednje obnove dozvole:

Somatuline Autogel, 60 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu: 27.08.2024.

Somatuline Autogel, 90 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu: 27.08.2024.

Somatuline Autogel, 120 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu: 27.08.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2024.