

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU (SPC)

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SOMATULINE AUTOGEL 60 mg, injekční roztok v předplněné stříkačce
SOMATULINE AUTOGEL 90 mg, injekční roztok v předplněné stříkačce
SOMATULINE AUTOGEL 120 mg, injekční roztok v předplněné stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lanreotidum 60 mg, 90 mg, 120 mg (jako lanreotidi acetat)

Každá předplněná stříkačka obsahuje supernasycený roztok lanreotid acetátu, odpovídající 0,246 mg báze lanreotidu/mg roztoku, který zajišťuje podání dávky 60 mg, 90 mg nebo 120 mg lanreotidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné stříkačce.
Bílý až světle žlutý polotuhý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

SOMATULINE AUTOGEL je indikován:

- k dlouhodobé léčbě pacientů s akromegalií, kde cirkulující hladiny GH (růstového hormonu) a/nebo IGF-1 (inzulínu podobného růstového faktoru-1) zůstávají abnormální po chirurgické léčbě a/nebo radioterapii, nebo pro pacienty pro které není chirurgická léčba a/nebo radioterapie možností volby.

Cílem léčby u akromegalie je snížit, nebo je-li to možné, normalizovat hodnoty GH a IGF-1.

- k úlevě od příznaků spojených s akromegalií.
- k léčbě symptomů spojených s neuroendokrinními tumory.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Akromegalie

Doporučená zahajovací dávka je 60 až 120 mg podaných každých 28 dní.

Je-li například dosud pacient léčen přípravkem SOMATULINE P.R. 30 mg v dávkování 1 injekce každých 14 dní, měla by být počáteční dávka přípravku SOMATULINE AUTOGEL 60 mg každých 28 dní. Je-li pacientovi podáván SOMATULINE P.R. 30 mg každých 10 dní, počáteční dávka SOMATULINE AUTOGEL by měla být 90 mg každých 28 dní.

Poté by měla být dávka individualizována podle odpovědi pacienta (hodnoceno jako snížení symptomů a/nebo snížení hodnot GH/IGF-1).

Není-li dosaženo požadované odpovědi, dávka může být zvýšena.

Je-li dosaženo kompletní kontroly nemoci (hodnota GH je pod 1 ng/ml, normalizace IGF1 a/nebo vymizení příznaků), dávka může být snížena.

Pacienti dobře kompenzovaní analogem somatostatinu mohou být léčeni přípravkem SOMATULINE AUTOGEL 120 mg každých 42-56 dní.

Dlouhodobé monitorování příznaků, hodnot GH a IGF1 se má provádět podle klinické potřeby.

Neuroendokrinní tumory:

Doporučená počáteční dávka je 60 až 120 mg podaných každých 28 dní.

Dávka by měla být přizpůsobena podle stupně dosažené symptomatické úlevy.

Pacienti dobře kompenzovaní analogem somatostatinu mohou být léčeni přípravkem SOMATULINE AUTOGEL 120 mg každých 42-56 dní.

Renální a/nebo hepatální poškození:

U pacientů se sníženou funkcí ledvin nebo jater není nutná žádná úprava dávky díky širokému terapeutickému oknu lanreotidu (viz oddíl 5.2)

Starší pacienti:

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávky díky širokému terapeutickému oknu lanreotidu (viz oddíl 5.2)

Pediatrická populace:

SOMATULINE AUTOGEL není doporučen k použití u dětí a adolescentů pro nedostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti.

Způsob podání

SOMATULINE AUTOGEL by měl být podán hlubokou subkutánní injekcí do horního zevního kvadrantu hýždě zdravotnickým profesionálem.

U pacientů, kteří dostávají stabilní dávku SOMATULINE AUTOGEL, může být po odpovídajícím zaškolení přípravek podán buď pacientem, nebo poučenou osobou. V případě samoinjekce by měla být injekce podána do horní zevní části stehna.

O podání pacientem nebo poučenou osobou rozhoduje zdravotnický profesionál.

Bez ohledu na místo injekce by neměla být kůže zřasená a jehla by měla být vpravena rychle celou svou délkou kolmo ke kůži.

Místo injekce se má střídat mezi pravou a levou stranou.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na somatostatin nebo příbuzné peptidy nebo na kteroukoli složku léčivého přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Lanreotid může snižovat motilitu žlučníku a vést ke vzniku žlučových kamenů. Proto by měli být pacienti pravidelně sledováni.

Farmakologické studie u zvířat a u lidí ukazují, že lanreotid, stejně jako somatostatin a jeho analoga, snižuje sekreci inzulínu a glukagonu. Z tohoto důvodu se může u pacientů, léčených lanreotidem objevit hypoglykémie nebo hyperglykémie. Je třeba kontrolovat hladinu glukózy v krvi při zahájení léčby lanreotidem nebo při změně dávky a jakoukoli antidiabetickou léčbu je třeba podle toho přizpůsobit.

Během léčby lanreotidem bylo u akromegalických pacientů pozorováno mírné snížení funkcí štítné žlázy, ačkoliv klinický hypotyroidismus je vzácný. Vyšetření thyreoidních funkcí by mělo být provedeno tam, kde je to klinicky indikováno.

U pacientů bez základních kardiálních problémů může vést lanreotid ke snížení pulsové frekvence, aniž by tato nutně dosáhla hranice bradykardie. U pacientů trpících na srdeční poruchy před léčbou lanreotidem se může objevit sinusová bradykardie. Pozornosti je třeba pokud se zahajuje léčba lanreotidem u pacientů s bradykardií (viz oddíl 4.5).

U pacientů s karcinoidními tumory nesmí být lanreotid předepsán předtím, než se vyloučí přítomnost obstrukčního intestinálního tumoru.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakologické gastrointestinální účinky lanreotidu mohou snížit střevní absorpci současně podaných léků včetně cyklosporinu.

Průvodní podání cyklosporinu s lanreotidem může snížit relativní biodostupnost cyklosporinu, což může vyžadovat úpravu dávky cyklosporinu k udržení terapeutických hladin.

Interakce s léky s vysokou vazbou na plasmu jsou nepravděpodobné vzhledem k mírné vazbě lanreotidu na sérové proteiny.

Limitovaná publikovaná data naznačují, že průvodní podání somatostatinových analog a bromokriptinu může zvýšit dostupnost bromokriptinu.

Průvodní podání bradykardizujících léků (např. betablokátorů) může mít aditivní účinek na mírné snížení srdeční frekvence spojené s lanreotidem. Může být nutné upravit dávku takových průvodních léků.

Limitovaná dostupná publikovaná data naznačují, že somatostatinová analoga mohou snížit metabolickou clearance látek metabolizovaných enzymy cytochromu P450, což může být v důsledku suprese růstového hormonu. Jelikož není možné vyloučit tento účinek lanreotidu, jiné léky metabolizované především CYP3A4 a mající nízký terapeutický index (např. quinidin, terfenadin) by proto měly být použity s opatrností.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství:

Neklinická data:

Studie u zvířat neprokázaly žádný důkaz teratogenních účinků spojených s lanreotidem během organogeneze. Snížená fertilita byla pozorována u samic potkanů v důsledku potlačení sekrece GH dávkami přesahujícími terapeutické dávky dosahované u člověka.

Klinická data:

Údaje z limitovaného počtu exponovaných těhotenství nenaznačují žádné nežádoucí účinky lanreotidu na těhotenství nebo na zdraví fétu/novorozeneho dítěte. Doposud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní epidemiologické údaje.

Jelikož studie na zvířatech nejsou vždy prediktivní na odpověď člověka, lanreotid by měl být podán u těhotné ženy jen je-li to jasně potřebné.

Kojení:

Není známo, zda se lék vylučuje do mateřského mléka. Jelikož se mnoho léků vylučuje do mateřského mléka, je třeba pozornosti, pokud je lanreotid podáván během laktace.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ačkoli nebyl potvrzen žádný účinek na schopnost řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje, byla u SOMATULINE AUTOGEL hlášena závrať. Pokud je pacient postižen, neměl by řídit motorové vozidlo ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky hlášené pacienty s akromegalií léčenými lanreotidem v klinických studiích jsou vyjmenovány pod odpovídajícím orgánovým systémem podle následující klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $1/100$).

Nejčastěji očekávané nežádoucí účinky po léčbě lanreotidem jsou gastrointestinální poruchy (nejčastěji hlášené jsou průjem a bolest břicha, obvykle mírné až průměrné a přechodné), cholelitiáza (často asymptomatická) a reakce v místě injekce (bolest, uzlíky a zatvrdnutí).

Profil nežádoucích účinků pro jiné indikace je podobný.

Vyšetření:

Časté: zvýšené ALT, abnormální AST, abnormální ALT, zvýšený bilirubin v krvi, zvýšená glukóza v krvi, zvýšený glykosylovaný hemoglobin, pokles hmotnosti

Méně časté: zvýšení AST, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, abnormální bilirubin v krvi, snížené natrium v krvi

Srdeční poruchy:

Časté: sinusová bradykardie

Poruchy nervového systému:

Časté: závrať, bolest hlavy

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: průjem, únik stolice, bolest břicha.

Časté: nevolnost, zvracení, zácpa, plynatost, břišní distenze, břišní nepohodlí, dyspepsie

Méně časté: odbarvená stolice

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: alopecie, hypotrichóza

Poruchy metabolismu a výživy:

Časté: hypoglykémie

Méně časté: diabetes mellitus, hyperglykémie

Cévní poruchy:

Méně časté: návaly horka

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Časté: únava, reakce v místě injekce (bolest, zduření, zatvrdnutí, uzlíky, svědění)

Méně časté: astenie

Poruchy jater a žlučových cest:

Velmi časté: cholelitiáza

Časté: biliární dilatace

Psychiatrické poruchy:

Méně časté: insomnie

Postmarketingová zkušenost ohledně bezpečnosti:

Postmarketingová zkušenost ohledně bezpečnosti neidentifikovala žádné jiné relevantní informace než příležitostná hlášení pankreatitidy.

4.9 Předávkování

Při předávkování jsou indikována symptomatická opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Protirůstové hormony. ATC kód: H01CB03

Lanreotid je oktapeptidový analog přirozeného somatostatinu. Stejně jako somatostatin je lanreotid inhibitor různých endokrinních, neuroendokrinních, exokrinních a parakrinních funkcí. Lanreotid vykazuje vysokou vazebnou afinitu k lidským receptorům pro somatostatin (SSTR) 2 a 5, a redukovanou afinitu k lidským SSTR 1, 3 a 4. Účinek na lidský SSTR 2 a 5 je hlavním mechanismem účinku zodpovědného za snížení GH.

Lanreotid, stejně jako somatostatin, vykazuje všeobecný exokrinní antisekretorický účinek. Snižuje bazální sekreci motilinu, žaludečního inhibičního peptidu a pankreatického polypeptidu, ale nemá významný účinek na sekreci nalačno nebo na sekreci gastrinu. Lanreotid zjevně snižuje jídlem indukované zvýšení průtoku v arteria mesenterica superior a ve vena portae. Lanreotid významně snižuje prostaglandinem E1 stimulovanou jejunální sekreci vody, sodíku, draslíku a chloridu. Lanreotid snižuje hladinu prolaktinu u dlouhodobě léčených pacientů s akromegalií.

Lanreotid je zřetelně aktivnější než přirozený somatostatin a vykazuje mnohem delší trvání účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vlastní farmakokinetické parametry lanreotidu po intravenózním podání u zdravých dobrovolníků ukázaly limitovanou extravaskulární distribuci, s ustáleným stavem distribuce 16,1 l. Celková clearance byla 23,7 l/h, terminální poločas byl 1,14 hod. a střední pobytový čas byl 0,68 hod.

Ve studiích hodnotících exkreci bylo méně než 5 % lanreotidu vyloučeno do moči a méně než 0,5 % se objevilo nezměněno ve stolici, což naznačuje určitou biliární exkreci.

Po hlubokém subkutánním podání SOMATULINE AUTOGEL 60, 90 a 120 mg zdravým dobrovolníkům koncentrace lanreotidu stoupá, až dosáhne průměrnou maximální sérovou koncentraci 4,25, 8,39 a 6,79 ng/ml. Tyto hodnoty C_{max} jsou dosaženy během prvního dne 8, 12 a 7 hodin po podání (střední hodnota). Od vrcholu sérová hladina koncentrace lanreotidu pomalu klesá podle kinetiky prvního řádu s terminálním eliminačním poločasem 23,3, 27,4 a 30,1 dne a 4 týdny po podání byly průměrné sérové hladiny lanreotidu 0,9, 1,11 a 1,69 ng/ml. Absolutní bioavailability byla 73,4, 69,0 a 78,4 %.

Po hlubokém subkutánním podání SOMATULINE AUTOGEL 60, 90 a 120 mg akromegalickým pacientům koncentrace lanreotidu stoupá, až dosáhne průměrnou maximální sérovou koncentraci 1,6, 3,5 a 3,1 ng/ml. Tyto hodnoty C_{max} jsou dosaženy během prvního dne 6, 6 a 24 hodin po podání. Od vrcholu sérová hladina koncentrace lanreotidu pomalu klesá podle kinetiky prvního řádu a 4 týdny po podání byly průměrné sérové hladiny lanreotidu 0,7, 1,0 a 1,4 ng/ml.

Ustáleného stavu sérových hladin lanreotidu bylo dosaženo v průměru po 4 injekcích každé 4 týdny. Po opakovaném podání dávky každé 4 týdny byly průměrné hodnoty C_{max} v ustáleném stavu 3,8, 5,7 a 7,7 ng/ml pro 60, 90 a 120 mg. Průměrné obdržené hodnoty C_{min} byly 1,8, 2,5 a 3,8 ng/ml. Flukuační index vrcholového koryta byl mírný a pohyboval se od 81 do 108 %.

Po hlubokém subkutánním podání SOMATULINE AUTOGEL 60, 90 a 120 mg akromegalickým pacientům byl pozorován lineární farmakologický profil uvolňování.

Koryto sérových hladin lanreotidu získaných po třech hlubokých subkutánních injekcích přípravků SOMATULINE AUTOGEL 60, 90 nebo 120 mg podaných každých 28 dní jsou podobné ustálenému stavu sérových hladin lanreotidu získaných u akromegalických pacientů předtím léčených intramuskulárním podáním lanreotidu 30 mg - formy s prodlouženým uvolňováním (Somatuline P.R.) každých 14, 10 nebo 7 dní.

Renální / hepatální poškození

Subjekty se závažnou renální poruchou vykazují zhruba dvojnásobný pokles celkové sérové clearance lanreotidu s následným zvýšením poločasu a AUC. U subjektů se středním a závažným jaterním poškozením bylo pozorováno snížení clearance (30 %). Distribuční objem a střední pobytový čas se zvýšil u subjektů se všemi stupni hepatální insuficience.

Není nutné měnit počáteční dávku u pacientů s renálním nebo hepatálním poškozením, jelikož očekávaná sérová koncentrace lanreotidu u těchto populací je v rozmezí sérových koncentrací bezpečně tolerovaných u zdravých subjektů.

Starší pacienti

Starší subjekty vykazují zvýšení poločasu a střední doby rezidence v porovnání s mladými zdravými subjekty. Není nutné měnit počáteční dávku u starších pacientů, jelikož očekávaná sérová koncentrace lanreotidu u této populace je v rozmezí sérových koncentrací bezpečně tolerovaných u zdravých subjektů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Ve studiích karcinogenicity (bioassay) prováděných na krysách a myších nebyly pozorovány žádné systémové neoplastické změny v dávkách přesahujících terapeutické dávky dosahované u lidí. Zvýšená incidence podkožních nádorů byla pozorována v místě injekce pravděpodobně v důsledku zvýšené frekvence dávky u zvířat (denně) v porovnání s měsíčním dávkováním u lidí, a proto nemusí být klinicky relevantní.

Ve standardních řadových *in vitro* a *in vivo* testech nevykazoval lanreotid žádný genotoxický potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda na injekci, kyselina octová 99% (pro úpravu pH).

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po otevření ochranného laminátového sáčku by měl být přípravek bezprostředně podán.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C) v původním obalu.

6.5 Druh obalu a velikost balení

SOMATULINE AUTOGEL je dodáván v čiré polypropylenové předplněné stříkačce vybavené automatickým bezpečnostním systémem, jehlou z nerezavějící oceli, plastikovým krytem jehly (LDPE) a zátkou z bromobutylové pryže. Každá předplněná stříkačka je balena v laminátovém sáčku (nylonový / polyetylénový / aluminiový laminát) a krabičce.

Velikost balení

Krabička s jednou 0,5 ml stříkačkou s automatickým bezpečnostním systémem a jednou jehlou (1,2 mm x 20 mm).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Injekční roztok v předplněné stříkačce je připraven k použití.

K bezprostřednímu jednorázovému použití po otevření.

Je důležité, aby injekce přípravku byla provedena přesně podle návodu uvedeného v příbalové informaci.

Nepoužívejte, jestliže laminátový sáček je poškozený nebo otevřený.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma, Boulogne Billancourt, Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

SOMATULINE AUTOGEL 60 mg: 56/002/03-C

SOMATULINE AUTOGEL 90 mg: 56/003/03-C

SOMATULINE AUTOGEL 120 mg: 56/004/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

8.1.2003 / 23.9.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

12.8.2011