

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Jokaisessa esitäytetyssä ruiskussa on ylisaturoitunutta lanreotidasetaattiliuosta 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 esitäytetyssä ruiskussa

Valkoinen tai haalean keltainen puolikiinteä formulaatio

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Somatuline Autogel on tarkoitettu:

Akromegalian pitkäaikaishoitoon

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

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

Akromegaliaan liittyvien oireiden lievitykseen.

Neuroendokriinisiin kasvaimiin liittyvien oireiden hoitoon.

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

### Akromegalia

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

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

Jos haluttua vastetta ei saavuteta, voidaan annosta suurentaa.

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

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

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

### Neuroendokriinisiin kasvaimiin liittyvien oireiden hoito

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

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

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

### Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

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

### Iäkkäät potilaat

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

### Pediatriset potilaat

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

## **Antotapa**

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

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

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

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

Injektiokohtaa tulee vuorotella vasemman ja oikean puolen kesken.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle somatostatiinille tai muille saman sukuisille peptideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Eläimillä ja ihmisellä 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 harvinainen. Kilpirauhasen toimintakokeita suositellaan kliinisen tarpeen mukaan.

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

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lanreotidin farmakologiset gastrointestinaaliset vaikutukset saattavat vähentää samanaikaisesti otettujen lääkkeiden, mm. siklosporiinin imeytymistä suolesta. Siklosporiinin ja lanreotidin samanaikainen käyttö voi vähentää siklosporiinin hyötyosuutta ja siksi voi olla tarpeen muuttaa siklosporiinin annosta terapeuttisen pitoisuuden ylläpitämiseksi.

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

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

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

Vähäinen julkaistu tieto viittaa siihen, että somatostaniinianalogit voivat vähentää sytokromi P450-järjestelmän kautta metaboloituvien aineiden 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) tulisi käyttää varoen.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus:

On vain vähän tietoja (alle 300 raskauden lopputuloksesta) lanreotidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, mutta ei merkkejä teratogeenisistä vaikutuksista (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

Varmuuden vuoksi lanreotidin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys:

Tämän lääkkeen kulkeutumista äidinmaitoon ei tunneta. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Somatuline Autogelia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

### Hedelmällisyys

Naarasrotilla havaittiin GH:n erityksen estymisestä johtuvaa hedelmällisyyden heikkenemistä annoksilla, jotka olivat suurempia kuin ihmisille annettavat hoitoannokset.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Somatuline Autogelilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Vaikutuksia ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu, mutta huimausta on raportoitu Somatuline Autogelin käytön aikana (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla on oireita, hänen ei tulisi ajaa autoa tai käyttää koneita.

## 4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

\*perustuu akromegaliapotilaille tehtyihin tutkimuksiin

\*\* perustuu GEP-NET-potilaille tehtyihin tutkimuksiin

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Mahdollisen yliannostuksen hoidon tulee olla oireiden mukaista.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

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

##### Vaikutusmekanismi

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

Somatostatiinin tavoin lanreotidilla on yleistä eksokriinista eritystä estävää vaikutusta.

Se estää motiliinin, mahan inhibitorisen peptidin ja haiman polypeptidin basaalierytystä, mutta sillä ei ole merkittävää vaikutusta paaston aikaiseen sekretiiniin tai gastriinin eritykseen. Lisäksi se pienentää kromograniniin A:n pitoisuutta plasmassa ja 5-HIAA:n (5-hydroksi-indoliasetaattihappo) pitoisuutta virtsassa GEP-NET-potilailla, joilla näiden kasvainmerkkiaineiden pitoisuudet ovat suurentuneet. Lanreotidi estää merkittävästi ruuan aiheuttamaa valtimoveren virtausta ylemmässä 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.

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

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

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

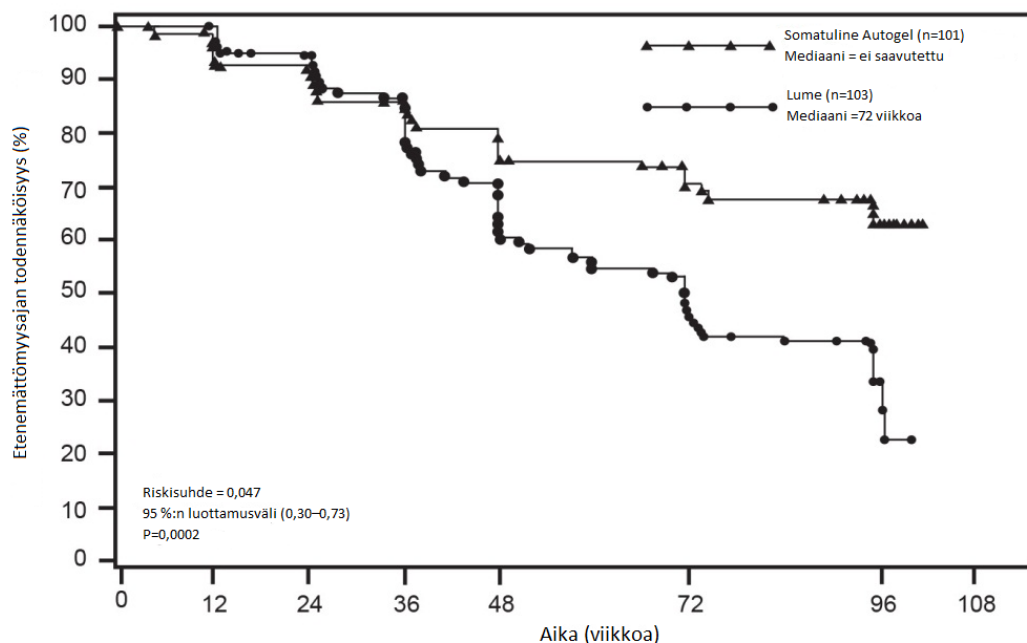
69 %:lla potilaista, joilla oli GEP-NET-kasvain, kasvaimen aste oli 1 (G1), jonka määritelmänä oli Ki-67-proliferaatioindeksi  $\leq 2\%$  (50,5 % koko potilasjoukosta) tai mitoosi-indeksi  $< 2/10$  HPF (18,5 % koko potilasjoukosta), ja 30 %:lla potilaista, joilla oli GEP-NET-kasvain, oli Ki-67-indeksiltään pienempi 2. asteen kasvain (G2) (jonka määritelmänä oli Ki-67-indeksi  $> 2\% - \leq 10\%$ ). 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  $> 10\% - \leq 20\%$ ), tai 3.asteen GEP neuroendokriininen karsinooma (Ki-67-indeksi  $> 20\%$ ).

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

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

**Taulukko 1: Faasin III tutkimuksen tehoa koskevat tulokset**

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



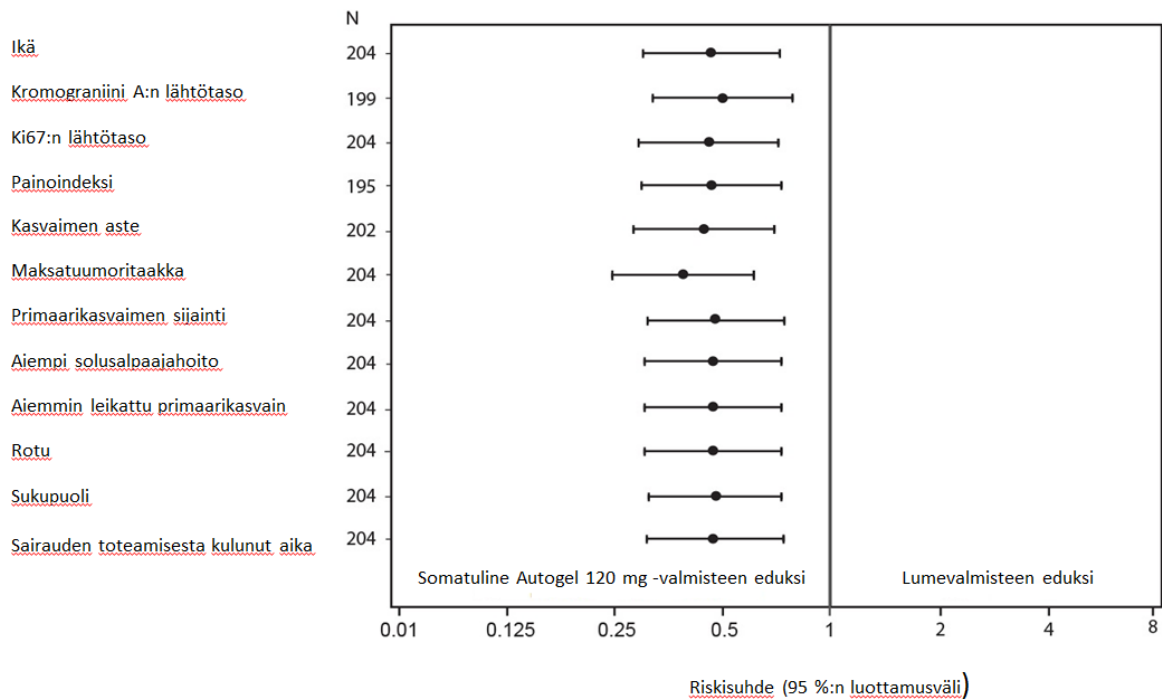
Potilaat, joilla edelleen riski	0	12	24	36	48	72	96	108
Somatuline Autogel	101	94	84	78	71	61	40	0
Lume	103	101	87	76	59	43	26	0

**Kuva 1: Etenemättömyysaika kuvaavat Kaplan-Meierin käyrät**

Lanreotidi pienensi sairauden etenemisen tai kuoleman riskiä riippumatta primaarikasvaimen paikasta,

maksatuumoritaakasta, aiemmasta solusalpaajahoidosta, lähtötilanteen Ki67-pitoisuudesta, kasvaimen asteesta tai muista ennalta määritetyistä tekijöistä kuvan 2 mukaisesti.

Somatuline Autogel -hoidon hyöty osoitettiin niiden potilaiden alaryhmissä, joilla oli haimassa, keskisuolessa (midgut) tai muussa/tuntemattomassa paikassa sijaitseva kasvain, sekä koko tutkimusväestössä. Potilaita, joilla kasvain sijaitsi 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.



Huom: Kaikki riskisuhteet ilmaisevat Somatuline Autogelin suhteellista riskiä lumeeseen verrattuna. Ennustetekijöitä koskevat tulokset perustuvat erillisiin Coxin verrannollisten riskitehtyksen malleihin, joissa käytettiin muuttujina hoitoa, sairauden etenemistä lähtötilanteesta, aiempaa hoitoa sisäänottohetkellä sekä pystyakselilla mainittuja muuttujia.

**Kuva 2: Etenemättömyysajan kovariaatteja koskevan Coxin verrannollisen riskitehtyksen tulokset**

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

### Pediatriset potilaat

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

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 erittymiseen.

Terveille vapaaehtoisille henkilöille syväälle ihon alle annetut 60, 90 ja 120 mg:n Somatuline Autogel -annokset tuottivat keskimääräiset 4,25, 8,39 ja 6,79 ng/ml:n maksimaaliset seerumipitoisuudet. Nämä C<sub>max</sub>-arvot saavutettiin ensimmäisenä päivänä 8, 12 ja 7 tunnin annostelun jälkeen (mediaaniarvot). Huippupitoisuuden jälkeen lanreotidipitoisuudet alenevat hitaasti ensimmäisen asteen kinetiikkaa noudattaen, puoliintumisaikojen ollessa 23,3, 27,4 ja 30,1 päivää ja neljän viikon kuluttua injektion annosta lanreotidin seerumipitoisuuksien keskiarvot olivat 0,9, 1,11 ja 1,69 ng/ml. Absoluuttiset biologiset hyötyosuudet olivat 73,4, 69,0 ja 78,4 %.

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

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

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

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

### Munuais-/maksasairaudet

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

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

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

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

### Iäkkäät potilaat

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

siedettyjä terveillä henkilöillä.

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

- Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin vaikutuksia vain altistustasoilla, joiden katsottiin olevan niin paljon ihmisen suurinta altistusta suurempia, että niillä ei ole vaikutusta kliiniseen käyttöön.
- Rotilla ja hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa neoplastisia muutoksia ei todettu pitoisuuksilla, jotka olivat suurempia kuin ihmisillä saavutettavat terapeutitset pitoisuudet. Injektio kohdissa todettiin lisääntynyttä ihonalaisten tuumoreiden esiintymistä, mikä luultavasti johtuu eläimille tiheästi (päivittäin) annetuista pistoksista. Tällä ei luultavasti ole kliinistä merkitystä, koska ihmisille injektio annetaan kerran kuukaudessa.
- *In vitro* ja *in vivo* eläimillä suoritettut toksisuustutkimukset eivät ole osoittaneet genotoksisuutta.
- Lanreotidi ei ollut teratogeeninen rotilla ja kaniineilla. Alkio-/sikiötoksisuutta todettiin rotilla (alkiokuolemien lisääntyminen ennen kiinnittymistä kohtuun) ja kaniineilla (alkiokuolemien lisääntyminen kohtuun kiinnittymisen jälkeen).  
Lisääntymistutkimuksissa, joissa tiineille rotille annettiin 30 mg/kg injektiona ihon alle 2 viikon välein (viisi kertaa ihmiselle tarkoitettu annos kehon pinta-alaan perustuvan vertailun mukaan), alkioiden/sikiöiden eloonjääminen väheni. Tutkimuksissa, joissa tiineille kaniineille annettiin 0,45 mg/kg/vrk (kaksi kertaa ihmisen terapeutitset annos suositellulla enimmäisannoksella 120 mg suhteelliseen kehon pinta-alaan perustuvan vertailun mukaan), ilmeni sikiöiden eloonjäämisen vähenemistä ja 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 Kesto aika

3 vuotta.  
Valmiste tulee käyttää välittömästi laminoidun suoja-pussin avaamisen jälkeen.

### 6.4 Säilytys

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

Jääkaapista otettu valmiste voidaan panna takaisin jääkaappiin (lämpötilapoikkeamia saa olla enintään kolme) jatkosäilytystä ja myöhempää käyttöä varten edellyttäen, että sitä on säilytetty yhteensä enintään 72 tuntia alle 40 °C:n lämpötilassa.

### 6.5 Pakkaustyyppi(-tyypit) ja pakkaus koko(-koot)

Somatuline Autogel toimitetaan esitäytetyssä ruiskussa (polypropeeni), jossa on automaattinen

turvajärjestelmä ja siinä männän pysäytin (bromobutyylimukia) sekä neula (ruostumatonta terästä), jonka päällä on muovisuojus.

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

Laatikko, joka sisältää yhden 0,5 ml:n esitäytetyn ruiskun, jossa on kiinteä neula (1,2 mm x 20 mm).

## **6.6 Käyttö- ja käsittely- (sekä hävittämis) ohjeet**

Esitäytetyssä ruiskussa oleva injektioneste on käyttövalmis.

Käytettävä välittömästi ja yhdellä kertaa avaamisen jälkeen.

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

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

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB

Kista Science Tower

Färögatan 33

SE-164 51 Kista

Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

60 mg: 16339

90 mg: 16366

120 mg: 16367

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.2.2003/5.11.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

04.03.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Somatuline Autogel 60 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.  
Somatuline Autogel 90 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.  
Somatuline Autogel 120 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lanreotidacetat motsvarande 60 mg, 90 mg eller 120 mg lanreotid.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Vit till svagt gul halvfast beredning

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Somatuline Autogel är indicerat för:

Långtidsbehandling av patienter med akromegali

- då cirkulerande nivåer av tillväxthormon (GH) och/eller insulinliknande tillväxtfaktor-1 (IGF-1) förblir onormala efter kirurgiskt ingrepp och/eller strålbehandling,
- då kirurgi och/eller strålbehandling inte är något alternativ.

Målet vid behandling av akromegali är att minska nivåer av tillväxthormon och IGF-1 och att hålla dessa inom normala gränser, om möjligt.

Symtomlindring vid akromegali.

Symtomlindring i samband med neuroendokrina tumörer.

Behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki-67-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).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

## Dosering

### Akromegali

Den rekommenderade initiala engångsdosen är 60–120 mg som ges var 28:e dag som djup subkutan injektion.

Därefter ska dosen anpassas individuellt efter svaret från patienten (som bedöms av en minskning av symtom och/eller en minskning av GH och/eller IGF-1 nivåer).

Om det önskade svaret inte uppnås, kan dosen ökas.

Om fullständig kontroll erhålls (baserat på GH nivåerna 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 Somatuline Autogel 120 mg var 42:a till 56:e dag.

Uppföljning av symtom samt GH- och IGF-1-nivåer ska utföras som klinisk praxis.

### Symtomatisk behandling av neuroendokrina tumörer

Den rekommenderade initiala engångsdosen är 60–120 mg som ges var 28:e dag som djup subkutan injektion.

Dosen justeras enligt symtomlindring.

Behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer, av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki-67-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.

Den rekommenderade dosen är en 120 mg injektion som administreras var 28:e dag. Behandlingen bör fortsätta så länge som det är nödvändigt för tumörkontroll.

### Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

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

### Äldre patienter

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

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Somatuline Autogel för barn eller ungdomar har inte fastställts.

## Administreringsätt

Somatuline Autogel ska injiceras av hälsovårdspersonal i den övre yttre kvadranten av skinkan (djup subkutan injektion) eller i det övre yttre låret.

Till patienter som får en konstant dos av Somatuline Autogel kan produkten ges, efter lämplig träning, antingen av patienten själv eller av en tränad person. Vid självinjektion ska injektionen ges i det övre yttre låret.

Det är upp till hälsovårdspersonalen att bestämma om patienten själv eller en tränad person ska administrera produkten.

Oavsett injektionsställe ska huden inte nypas ihop och nålen ska sättas in snabbt med hela sin längd vinkelrät mot skinnet.

Injektionsstället ska växla mellan den högra och vänstra sidan.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänsliga mot den aktiva substansen eller somatostatin eller närbesläktade peptider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Lanreotid kan reducera gallblåsans motilitet och leda till bildning av gallsten, därför ska patienter periodvis övervakas.

Det har förekommit rapporter efter godkännandet om gallsten som resulterar i komplikationer, inklusive kolecystit, kolangit och pankreatit, vilket kräver kolecystektomi hos patienter som tar lanreotid. Om komplikationer av kolelitiasis misstänks, avbryt behandling med lanreotid och behandla på lämpligt sätt.

Farmakologiska undersökningar på djur och människa visar att lanreotid, liksom somatostatin och dess analoger inhiberar insulin- och glukagonsekretionen. Sålunda kan patienter som behandlas med lanreotid få hypoglykemi eller hyperglykemi. Blodsockernivån ska kontrolleras när lanreotidbehandlingen är påbörjad eller om dosen ändras och eventuell diabetesbehandling ska justeras därefter.

Viss minskning av sköldkörtelfunktionen har observerats vid lanreotidbehandling av akromegali-patienter, även om klinisk hypotyreos är sällsynt. Kontroll av sköldkörtelfunktionen rekommenderas om kliniskt relevant.

Lanreotid kan leda till minskad hjärtfrekvens utan att nödvändigtvis nå tröskeln för bradykardi hos patienter utan underliggande hjärtproblem. Sinusbradykardi kan uppstå hos patienter med hjärtsjukdom som är känd redan innan insättande av lanreotid. Försiktighet ska iaktas vid start av lanreotidbehandling hos patienter med bradykardi (se avsnitt 4.5).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Den farmakologiska gastrointestinala effekten hos lanreotid kan resultera i en reduktion av den intestinala absorptionen av andra läkemedel som ges samtidigt inklusive cyklosporin. Samtidig behandling med cyklosporin och lanreotid kan minska den relativa biotillgängligheten av cyklosporin och en justering av cyklosporindosen kan bli nödvändig för att bibehålla de terapeutiska nivåerna.

Interaktion med starkt proteinbundna läkemedel är inte sannolik då lanreotid endast har en måttlig bindningsgrad till plasmaproteiner.

Ett fåtal publicerade data indikerar att samtidig administrering av somatostatinanaloger och bromokriptin kan öka tillgängligheten av bromokriptin.

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

De fåtal publicerade data som finns tillgängliga indikerar att somatostatinanaloger kan minska metabolisk clearance av substanser som metaboliseras av cytokrom-P450-enzym, vilket kan vara orsakat av minskningen av tillväxthormon. Då det inte kan uteslutas att lanreotid kan ha denna effekt,

ska andra läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 och som har lågt terapeutiskt index (t.ex. quinidin, terfenadin) därför användas med försiktighet.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet:

Det finns en begränsad mängd data (mindre än 300 graviditetsresultat) från användningen av lanreotid hos gravida kvinnor.

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

Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att användning av lanreotid under graviditeten undviks.

##### Amning:

Det är inte känt om Somatuline Autogel passerar över till modersmjölk. En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Somatuline Autogel ska inte användas under amning.

##### Fertilitet

Nedsatt fertilitet observerades hos råttthonor på grund av inhibering av GH-utsöndring vid doser som översteg terapeutiska doser hos människa.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Somatuline Autogel har liten 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 rapporterats för Somatuline Autogel (se avsnitt 4.8). Om en patient drabbas bör han/hon inte köra bil eller använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Biverkningar som rapporterats av patienter som lidit av akromegali och GEP-NET och som behandlats med lanreotid i kliniska studier finns listade under motsvarande kroppsorgansystem enligt följande klassificering: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De vanligaste förväntade biverkningarna vid behandling med lanreotid är förknippade med magtarmkanalen (de vanligast rapporterade är diarré och magsmärtor, vanligtvis milda till moderata och övergående), gallstenssjukdom (ofta asymtomatiskt) och reaktioner på injektionsstället (smärta, knuta och förhårdnad).

Biverkningsprofilen är liknande för alla indikationer.

Organsystem	Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Erfarenheter av patientsäkerhet efter marknadsföring (ingen känd frekvens)
<i>Infektioner och infestationer</i>				Böld vid injektionsstället
<i>Undersökningar</i>		Ökat ALAT*, onormal ASAT*,	Ökat ASAT*, ökad alkalin-	

		onormal ALAT*, ökat bilirubin i blodet*, ökad glukos i blodet*, ökad glykosyl- hemoglobin*, viktminskning, minskning av pankreaszymer**	fosfatas i blodet*, onormal bilirubin i blodet*, minskat natrium i blodet*	
<i>Hjärtat</i>		Sinusbradykardi*		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Yrsel, huvudvärk, letargi**		
<i>Magtarmkanalen</i>	Diarré, lös avföring*, buksmärta	Illamående, kräkningar, förstoppning, gasbildning, bukspänning, obehagskänsla i buken*, dyspepsi, steatorré**	Missfärgad avföring*	Pankreatit
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Alopeci, hypotrikos*		
<i>Metabolism och nutrition</i>		Hypoglykemi, minskad aptit**, hyperglykemi, diabetes mellitus		
<i>Blodkärl</i>			Flusher*	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		Asteni, trötthet, reaktion på injektionsstället (smärta, knöl, förhårdnad, klåda)		
<i>Lever och gallvägar</i>	Gallstenssjukdom	Gallgångsdilatation*		Kolecystit, kolangit
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>		Muskuloskeletal smärta**, myalgi**		
<i>Psykiska störningar</i>			Insomnia*	
<i>Immunsystemet</i>				Allergiska reaktioner (inklusive angioödem, anafylaxi, överkänslighet)

\*baserat på ett antal studier som gjorts hos akromegalipatienter

\*\*baserat på ett antal studier som gjorts hos patienter med GEP-NETs

#### 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 till

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Vid eventuell överdosering ges symtomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofys- och hypotalamushormoner samt analoger, somatostatiner och analoger, ATC-kod: H01C B03.

Verkningsmekanism

Lanreotid är en oktapeptid analog till naturligt somatostatiner. Liksom somatostatiner hämmar lanreotid ett flertal endokrina, neuroendokrina, exokrina och parakrina funktioner. Lanreotid har hög affinitet till de humana somatostatinerreceptorerna (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 hämning av tillväxthormon. Lanreotid är mer effektiv än naturligt somatostatiner och dess verkningsstid är längre.

Lanreotid har liksom somatostatiner en allmän exokrin antisekretorisk verkan.

Det hämmar den basala utsöndringen av motilin, matsmältningshämmande peptid och pankreaspolypeptid men har ingen signifikant effekt på fastande sekretin eller gastrinutsöndring. Utöver detta minskar den även plasmanivåerna av kromogranin A och 5-HIAA (5-hydroxiindolättiksyra) i urinen hos GEP-NET patienter med förhöjda nivåer av dessa tumörmarkörer. Lanreotid hämmar markant måltidsinducerad ökning av övre tarmkäckets arteriella blodflöde och det portala venösa blodflödet.

Lanreotid reducerar signifikant prostaglandin E1-stimulerad tarmsekretion av vatten, natrium, kalium och klorid i tomtarmen (jejunum). Lanreotid reducerar prolaktinnivåerna hos långtidsbehandlade patienter med akromegali.

I en randomiserad, dubbelblind, multicenter, placebokontrollerad fas III-studie av Somatuline Autogel som pågick under en 96-veckorsperiod, undersöktes den antiproliferativa effekten av lanreotid hos patienter med gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer. Studiens längd definierades på förhand.

Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 för att antingen få Somatuline Autogel 120 mg var 28:e dag (n=101) eller placebo (n=103). Randomiseringen stratifierades för tidigare behandling vid studiens start och om patienten progredierat eller ej vid baslinjen mätt med RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) under en 3–6 månaders screening fas.

Patienterna hade metastaserad 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 %).

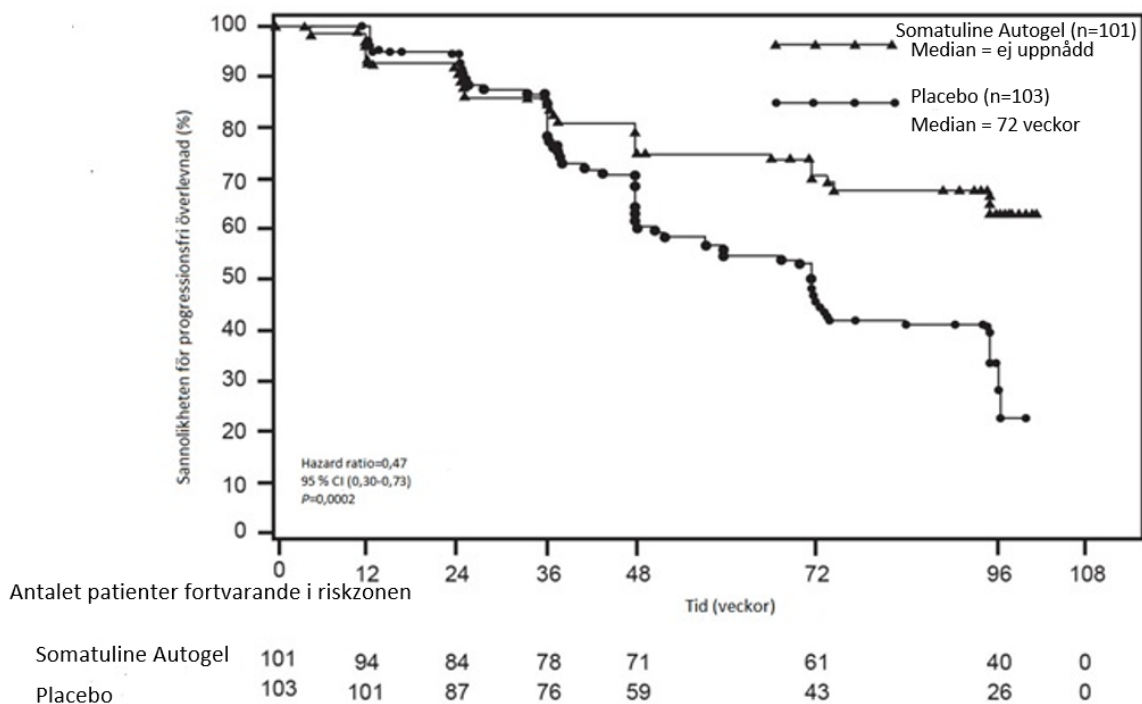
69 % av patienterna med GEP-NET hade tumörgrad 1 (G1), som antingen definieras av ett proliferationsindex Ki-67  $\leq 2$  % (50,5 % av den totala patientpopulationen) eller ett mitotiskt index  $< 2$  mitoser/10 HPF (18,5 % av totala patientpopulationen) och 30 % av patienterna med GEP-NET hade tumörer i det lägre intervallet av grad 2 (G2) (definieras av en Ki-67-värde  $> 2$  %– $\leq 10$  %). För 1 % av patienterna fanns ingen information om grad. Studien exkluderade patienter med GEP-NET G2 med högre cellulär proliferationsvärde (Ki-67-index  $> 10$  %– $\leq 20$  %) och GEP neuroendokrina karcinom G3 (Ki-67-index  $> 20$  %).

Sammantaget hade 52,5 % av patienterna en tumörbörda i levern  $\leq 10$  %, 14,5 % hade en tumörbörda i levern  $> 10$ – $\leq 25$  % och 33 % hade en tumörbörda i levern  $> 25$  %.

Den primära endpointen var progressionsfri överlevnad (PFS), mätt som tid till antingen sjukdomsprogression med RECIST 1.0 eller död inom 96 veckor efter första administreringen. PFS-analysen gjordes med en oberoende central röntgenutvärdering för bedömning av progression.

**Tabell 2: Effektivitetsresultat från fas III-studien**

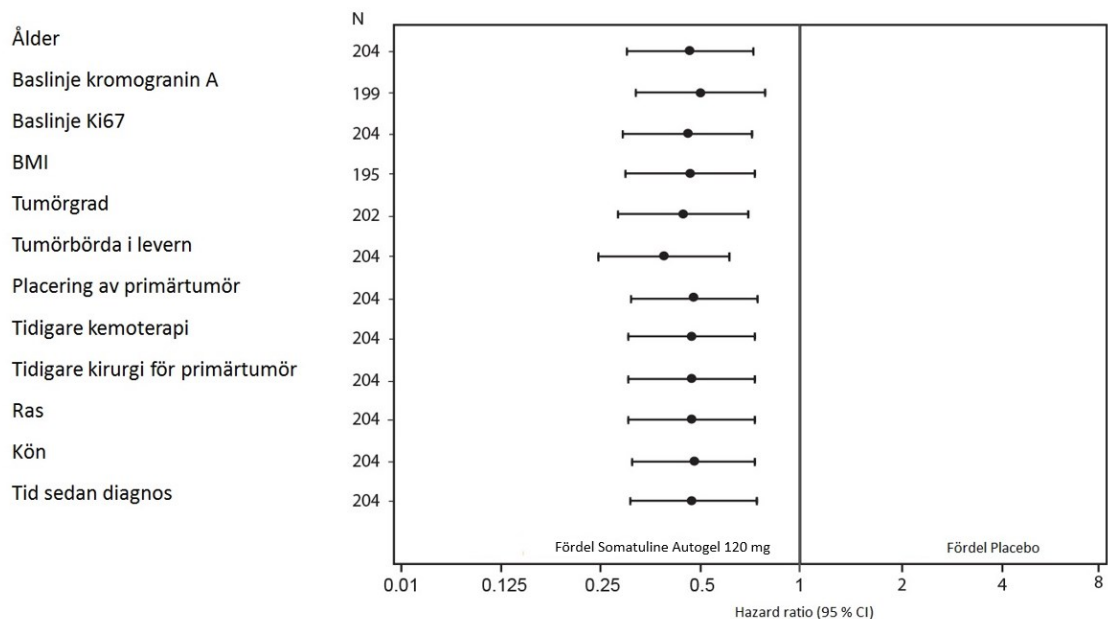
Genomsnittlig progressionsfri överlevnad (veckor)		Hazard Ratio (95 % CI)	Minskad risk för progression eller dödsfall	p-värde
Somatuline Autogel (n=101)	Placebo (n=103)			
> 96 veckor	72,00 veckor (95 % CI: 48,57, 96,00)	0,470 (0,304, 0,729)	53 %	0,0002



**Figur 3: Kaplan-Meier kurvor för progressionsfri överlevnad**

Den gynnsamma effekten av lanreotid i minskning av risken för progression eller död var konsekvent oberoende av placeringen av primärtumör, tumörbörda i levern, tidigare kemoterapi, baslinjen för Ki-67, tumörgrad eller andra redan specificerade egenskaper som visas i Figur 2.

I den totala studiepopulationen observerades en klinisk relevant effekt av Somatuline Autogel behandling hos patienter med primärtumörer i pankreas, midgut och annan/okänd lokalisering. Det begränsade antalet av patienter med tumörer i hindgut (14/204) bidrog till svårigheter att tolka resultaten i denna undergrupp. De data som finns tyder inte på någon fördel med lanreotid i denna patientgrupp.



OBS. Samtliga HR är relativa för lanreotide jämfört med placebo. Resultaten för kovariaterna är härledda från en separat proportionell Cox HR modell med avseende på behandling, progression vid baseline, föregående behandling och vid inklusion samt för termerna angivna på den vertikala skalan.

#### Figur 4: Resultat av Cox Proportional Hazards Covariates Analysis av PFS

Crossover från placebo till öppen Somatuline Autogel-behandling, förekom hos 45,6 % (47/103) av patienterna i förlängningsstudien.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Somatuline Autogel för alla grupper av den pediatrika populationen för akromegali och hypofysär gigantism (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2). Den Europeiska läkemedelsmyndigheten har placerat gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (utom från neuroblastom, neuroangioblastom och feokromocytom) på undantagslistan.

#### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering till friska försökspersoner visade lanreotids farmakokinetiska parametrar begränsad extravaskulär distribution med en steady-state distributionsvolym på 16,1 liter. Totala clearance var 23,7 l/timme, terminala halveringstiden var 1,14 timmar och medelresidenstiden 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 faeces, vilket tyder på viss utsöndring via gallan.

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

Efter djup subkutan administrering av Somatuline Autogel 60, 90 och 120 mg till akromegalipatienter ökade lanreotidkoncentrationen för att uppnå en genomsnittlig maximal serumkoncentration på 1,6, 3,5

och 3,1 ng/ml. Dessa värden av  $C_{\max}$  uppnås under den första dagen efter administrationen på 6, 6 och 24 timmar. Från maximum minskar serumkoncentrationsnivåerna av lanreotid långsamt enligt en första ordningens kinetik och 4 veckor efter administrering var serumnivåerna 0,7, 1,0 och 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 det genomsnittliga värdena för  $C_{\max}$  vid steady state 3,8, 5,7 och 7,7 ng/ml för 60, 90 respektive 120 mg och de genomsnittliga  $C_{\min}$ -värden som erhålls är 1,8, 2,5 och 3,8 ng/ml. Maximum genom fluktuationsindex var måttligt varierande från 81 till 108 %.

Linjär farmakokinetisk frisättningsprofil sågs efter djup subkutan administrering av Somatuline Autogel 60, 90 och 120 mg hos akromegalipatienter.

I en populations-PK-analys med 290 GEP-NET- patienter som fick Somatuline Autogel 120 mg, sågs initialt en snabb frisättning, den genomsnittliga  $C_{\max}$  på  $7,49 \pm 7,58$  ng/ml uppnåddes inom den första dagen efter en enda injektion. Steady-state-koncentrationer uppnåddes efter 5 injektioner av Somatuline Autogel 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 den genomsnittliga  $C_{\max}$   $13,9 \pm 7,44$  ng/ml och de genomsnittliga lägsta värdena  $6,56 \pm 1,99$  ng/ml. Den genomsnittliga skenbara terminala halveringstiden 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 medelresidenstid ökade hos personer med alla grader av leverinsufficiens.

Ingen påverkan på clearance för lanreotid i den populations-PK-analysen av GEP-NET-patienter, däribland 165 patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (106 och 59) som behandlades med Somatuline Autogel.

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

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

#### Äldre patienter

Äldre personer visar en ökning av halveringstid och medelresidenstid jämfört med friska yngre personer. Det är inte nödvändigt att ändra startdosen för äldre patienter, eftersom serumkoncentrationer för lanreotid hos denna population förväntas vara väl inom intervallet serumkoncentrationer som är vältolererat hos friska personer.

I en populations-PK-analys av 122 GEP-NET-patienter i åldrarna mellan 65 och 85, observerades att åldern inte hade någon inverkan på vare sig clearance eller distributionsvolym av lanreotid.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

- I prekliniska studier sågs effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför ha minimal 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 inte anses vara kliniskt relevant.

- I standardtester *in vitro* och *in vivo*, visade lanreotid inte någon gentoxicitet.
- Lanreotid var inte teratogent hos råttor och kaniner. Embryo/fostertoxicitet observerades hos råttor (ökad förlust före implantat) och hos kaniner (ökad förlust efter implantation).  
Reproduktionsstudier på dräktiga råttor, som fick 30 mg/kg genom subkutan injektion varannan vecka (fem gånger den humana dosen, baserat på jämförelse i kroppsytta), resulterade i minskad embryo/fosteröverlevnad. Studier på dräktiga kaniner, som fick 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) visar minskad fosteröverlevnad och ökad skelett/mjukvävnadsavvikelse hos fostret.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Vatten för injektionsvätskor.  
Ättiksyra, koncentrerad (för pH-justering).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Efter att den laminerade skyddspåsen har öppnats, ska läkemedlet användas omedelbart.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

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

Efter uttag ur kylskåp kan läkemedel i oöppnad skyddspåse läggas tillbaka i kylskåp (detta får upprepas högst tre gånger) för fortsatt förvaring och användas vid ett senare tillfälle under förutsättning att läkemedlet har förvarats vid högst 40 °C under en total tid på högst 72 timmar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Somatuline Autogel finns i en förfylld spruta (polypropen) som har ett automatiskt säkerhetssystem och en kolvstoppare (bromobutylgummi) samt en nål (rostfritt stål) försedd med plastskydd.

Varje bruksfärdig förfylld spruta finns på ett underlag av plast och är förpackad i en laminerad påse och kartong.

I kartongen finns en förfylld spruta av 0,5 ml med en fastsittande nål (1,2 mm x 20 mm).

### **6.6 Anvisningar för hantering och användning (samt destruktion)**

Injektionsvätskan i förfylld spruta är färdig att användas.

Endast för engångsbruk, användes omedelbart efter öppnandet.

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

Använd inte produkten om den laminerade skyddspåsen är skadad eller tidigare öppnad.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB  
Kista Science Tower  
Färögatan 33  
164 51 Kista  
Sverige

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

11.2.2003/5.11.2008

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

04.03.2022