

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lanreotid Zentiva 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Lanreotid Zentiva 120 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce.
Bílý až světle žlutý polotuhý roztok s pH 5,5–6,5.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Lanreotid Zentiva 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 gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NET) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 až do 10 %) středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním (viz bod 5.1).
- K léčbě příznaků spojených s neuroendokrinními nádory (karcinoidy).

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Akromegalie

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

Poté má být dávka individualizována podle odpovědi pacienta (hodnoceno jako zmírnění příznaků a/nebo pokles hladin GH/IGF-1).

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

Dávka může být zvýšena, pokud jsou hladiny GH vyšší než 2,5 ng/ml.

Pro hladiny GH mezi 2,5 ng/ml a 1 ng/ml lze dávku udržovat, pokud je hladina IGF-1 upravená podle

věku normální.

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

Pacienti dobře kompenzovaní analogem somatostatinu mohou být léčeni přípravkem Lanreotid Zentiva 120 mg každých 42–56 dní. Například pacienti, kteří jsou dobře kompenzovaní přípravkem Lanreotid Zentiva 60 mg podávaným injekčně každých 28 dní, mohou být léčeni přípravkem Lanreotid Zentiva 120 mg každých 56 dní a pacienti, kteří jsou dobře kompenzovaní podáváním lanreotidu v dávce 90 mg injekčně každých 28 dní, mohou být léčeni přípravkem Lanreotid Zentiva 120 mg každých 42 dní.

Dlouhodobé monitorování příznaků, hladin GH a IGF-1 se má provádět podle klinické potřeby.

Léčba příznaků spojených s neuroendokrinními nádory

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

Dávka má být přizpůsobena podle stupně dosažené úlevy od příznaků.

Maximální doporučená dávka je 120 mg přípravku Lanreotidu Zentiva každých 28 dní.

Pacienti dobře kompenzovaní analogem somatostatinu mohou být léčeni přípravkem Lanreotid Zentiva 120 mg každých 42–56 dní. Například pacienti, kteří jsou dobře kompenzovaní podáváním přípravku Lanreotid Zentiva 60 mg podávaným injekčně každých 28 dní, mohou být léčeni přípravkem Lanreotid Zentiva 120 mg každých 56 dní a pacienti, kteří jsou dobře kompenzovaní podáváním lanreotidu v dávce 90 mg injekčně každých 28 dní, mohou být léčeni přípravkem Lanreotid Zentiva 120 mg každých 42 dní. Při přechodu léčby na prodloužený dávkovací interval je třeba pečlivě sledovat příznaky.

Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů (GEP-NET) stupně 1 a podskupiny stupně 2 (index Ki67 až do 10 %) středního střeva, pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě, u dospělých pacientů s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním

Doporučená dávka je jedna injekce přípravku Lanreotid Zentiva 120 mg podávaná každých 28 dní.

Léčba přípravkem Lanreotid Zentiva má pokračovat tak dlouho, jak je nutné ke kontrole nádoru.

Porucha funkce jater a/nebo ledvin:

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater není nutná žádná úprava dávky díky širokému terapeutickému oknu lanreotidu (viz bod 5.2).

Starší pacienti:

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

Pediatriká populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku Lanreotid Zentiva u dětí a dospívajících nebyly dosud stanoveny.

Způsob podání

Přípravek Lanreotid Zentiva má být podán hlubokou subkutánní injekcí do horního zevního kvadrantu hýždě nebo do horní zevní části stehna.

U pacientů, kteří dostávají stabilní dávku přípravku Lanreotid Zentiva, může být po odpovídajícím zaškolení přípravek podán buď pacientem, nebo zaškolenou osobou. V případě, že si pacient aplikuje injekci sám, má být injekce podána do horní zevní části stehna.

O podání pacientem nebo zaškolenou osobou rozhoduje zdravotnický pracovník.

Bez ohledu na místo injekce nemá být kůže zřasena a jehla má být vpravena rychle celou svou délkou kolmo ke kůži.

Místo injekce se má střídát mezi pravou a levou stranou.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, somatostatin nebo příbuzné peptidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Cholelitiáza a komplikace cholelitiázy

Lanreotid může snižovat motilitu žlučníku a vést ke vzniku žlučových kamenů. Proto mají být pacienti pravidelně sledováni. Během dlouhodobé léčby se doporučuje provést ultrazvuk žlučníku před léčbou a každých 6 měsíců poté (viz bod 4.8).

Po uvedení na trh byly hlášeny případy žlučových kamenů vedoucích ke komplikacím včetně cholecystitidy, cholangitidy a pankreatitidy, které u pacientů používajících lanreotid vyžadovaly cholecystektomii. Pokud máte podezření na komplikace cholelitiázy, přerušete léčbu lanreotidem a zahajte vhodnou léčbu.

Hyperglykemie a hypoglykemie

Farmakologické studie na zvířatech a u lidí ukazují, že lanreotid, stejně jako somatostatin a jeho analoga, inhibuje sekreci inzulínu a glukagonu. Z tohoto důvodu se může u pacientů léčených lanreotidem objevit hypoglykemie nebo hyperglykemie. Je třeba kontrolovat hladinu glukózy v krvi při zahájení léčby lanreotidem nebo při změně jeho dávky a jakoukoli antidiabetickou léčbu je třeba odpovídajícím způsobem upravit.

Hypotyreóza

Během léčby lanreotidem bylo u pacientů s akromegalií pozorováno mírné snížení funkce štítné žlázy, ačkoliv klinická hypotyreóza je vzácná. Vyšetření funkce štítné žlázy je doporučeno tam, kde je to klinicky indikováno.

Bradykardie

U pacientů bez základních kardiálních problémů může vést lanreotid ke snížení srdeční frekvence, aniž by tato nutně dosáhla hranice bradykardie. U pacientů trpících na srdeční poruchy před léčbou lanreotidem se může objevit sinusová bradykardie. Při zahájení léčby lanreotidem u pacientů s bradykardií je třeba postupovat opatrně (viz bod 4.5).

Funkce pankreatu

U některých pacientů léčených lanreotidem pro gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory byla pozorována exokrinní pankreatická insuficience (*Pancreatic Exocrine Insufficiency* – PEI). Příznaky PEI mohou zahrnovat steatoreu, řídkou stolicí, nadýmání a úbytek tělesné hmotnosti. U symptomatických pacientů je třeba zvážit screening a vhodnou léčbu PEI podle klinických doporučených postupů.

Monitorování nádoru hypofýzy

U pacientů s akromegalií není použití lanreotidu osvobozeno od monitorování objemu nádoru hypofýzy.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakologické gastrointestinální účinky lanreotidu mohou vést ke snížení střevní absorpce současně podávaných léků včetně cyklosporinu.

Souběžné podávání cyklosporinu s lanreotidem může snížit relativní biologickou dostupnost cyklosporinu, což může vyžadovat úpravu dávky cyklosporinu k udržení terapeutických hladin.

Interakce s léky s vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny jsou nepravděpodobné vzhledem k mírné vazbě lanreotidu na proteiny séra.

Omezené množství publikovaných údajů naznačuje, že souběžné podávání analog somatostatinu a bromokriptinu může zvýšit dostupnost bromokriptinu.

Při souběžném podávání přípravku Lanreotid Zentiva může být nutná úprava dávky inzulínu a antidiabetik:

Riziko hypoglykemie nebo hyperglykemie: snížení potřeby antidiabetické léčby v důsledku snížení nebo zvýšení sekrece endogenního glukagonu.

Během léčby lanreotidem je třeba posílit selfmonitoring glykemie a podle potřeby upravit dávkování antidiabetické léčby.

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

Z omezeného množství dostupných publikovaných údajů vyplývá, že analoga somatostatinu mohou snížit metabolickou clearance látek metabolizovaných enzymy cytochromu P450, což může být způsobeno supresí růstového hormonu. Jelikož není možné tento účinek lanreotidu vyloučit, jiné léky metabolizované především CYP3A4 a mající nízký terapeutický index (např. chinidin, terfenadin) je proto třeba používat s opatrností.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání lanreotidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství). Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, ale neprokázaly teratogenní účinky (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Podávání lanreotidu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Lanreotid Zentiva vylučuje do mateřského mléka.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Přípravek Lanreotid Zentiva se v období kojení nemá podávat.

Fertilita

U samic potkanů byla v důsledku inhibice sekrece růstového hormonu dávkami přesahujícími terapeutické dávky dosahované u člověka pozorována snížená fertilita.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Lanreotid Zentiva má mírný nebo středně závažný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nebyly provedeny žádné studie sledující vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při použití přípravku Lanreotid Zentiva však byla hlášena závrať (viz bod 4.8). Jestliže se závrať u pacienta objeví, nemá řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky hlášené pacienty s akromegalií a GEP-NET léčenými lanreotidem v klinických hodnoceních jsou uvedeny pod odpovídajícím orgánovým systémem podle následující klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nejčastěji očekávané nežádoucí účinky po léčbě lanreotidem jsou gastrointestinální poruchy (nejčastěji hlášené jsou průjem a bolest břicha, obvykle mírné až středně závažné a přechodné), cholelitiáza (často

asymptomatická) a reakce v místě injekce (bolest, uzlíky a zatvrdnutí).

Profil nežádoucích účinků je pro všechny indikace podobný.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Postmarketingové sledování bezpečnosti (frekvence není známa)
Poruchy imunitního systému				alergické reakce (včetně angioedému, anfylaxe, hypersenzitivity)
Poruchy metabolismu a výživy		hypoglykemie, snížená chuť k jídlu**, hyperglykemie, diabetes mellitus		
Psychiatrické poruchy			nespavost*	
Poruchy nervového systému		závrať, bolest hlavy, letargie**		
Srdeční poruchy		sinusová bradykardie*		
Cévní poruchy			návaly horka*	
Gastrointestinální poruchy	průjem, řídká stolice*, bolest břicha	nauzea, zvracení, zácpa, flatulence, abdominální distenze, abdominální diskomfort*, dyspepsie, steatorea**	změna barvy stolice*	exokrinní pankreatická insuficience, pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	cholelitiáza	dilatace žlučových cest*		cholecystitida, cholangitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		muskuloskeletální bolest**, myalgie**		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		alopecie, hypotrichóza*		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie, únava, reakce v místě vpichu (bolest, rezistence, indurace, noduly, svědění)		absces v místě vpichu
Vyšetření		zvýšení ALT*, abnormální AST*, abnormální ALT*, zvýšená	zvýšení AST*, zvýšení alkalické fosfatázy krvi*, abnormální hladina bilirubinu	

		<p>hladina bilirubinu v krvi*, zvýšení glykemie*, zvýšený glykovaný hemoglobin*, pokles tělesné hmotnosti*, pokles pankreatických enzymů**</p>	<p>v krvi*, snížení sodíku v krvi*</p>	
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------	--

* založeno na souhrnu studií provedených u pacientů s akromegalií

** založeno na souhrnu studií provedených u pacientů s GEP-NET

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Při předávkování jsou indikována symptomatická opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypofyzární a hypotalamické hormony a analoga, somatostatin a analoga.
ATC kód: H01CB03

Mechanismus účinku

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 vazebnou afinitu k lidským SSTR 1, 3 a 4. Účinek na lidský SSTR 2 a 5 je hlavním mechanismem účinku zodpovědného za inhibici GH. Lanreotid je aktivnější než přirozený somatostatin a prokazuje delší trvání účinku.

Lanreotid, stejně jako somatostatin, vykazuje všeobecný exokrinní antisekretorický účinek. Inhibuje bazální sekreci motilinu, žaludečního inhibičního peptidu a pankreatického polypeptidu, ale nemá signifikantní účinek na sekretin nalačno nebo na sekreci gastrinu. Dále snižuje hladiny plasmatického chromograninu A a 5-HIAA (kyselina 5-hydroxyindoloctová) v moči u pacientů s GEP-NET a se zvýšenými hladinami těchto tumorových markerů. Lanreotid výrazně snižuje jídlom indukované zvýšení průtoku v arteria mesenterica superior a ve vena portae. Lanreotid signifikantně snižuje prostaglandinem E1 stimulovanou jejunální sekreci vody, sodíku, draslíku a chloridu. Lanreotid snižuje hladinu prolaktinu u dlouhodobě léčených pacientů s akromegalií.

U pacientů s akromegalií může lanreotid způsobit zmenšení objemu nádorové tkáně.

V otevřeném klinickém hodnocení byl lanreotid v dávce 120 mg podáván každých 28 dní po dobu 48 týdnů devadesáti dosud neléčeným pacientům s akromegalií s diagnostikovaným makroadenem

hypofýzy, kteří nebyli určeni k operaci nebo radioterapii.

Zatímco počet pacientů, kteří dosáhli požadovaných hodnot, nedosáhl statistické významnosti, u 56/89 pacientů (63 %; 95% CI: 52 % – 73 %) bylo v týdnu 48 pozorováno klinicky významné zmenšení objemu tumoru ≥ 20 %.

V týdnu 48 bylo průměrné procentuální zmenšení objemu tumoru 26,8 %.

V týdnu 48 byly hladiny růstového hormonu pod 2,5 $\mu\text{g/l}$ u 77,8 % pacientů a hladiny IGF-1 byly normalizovány u 50 % pacientů. Normalizované hladiny IGF-1 současně s hladinou GH nižší než 2,5 $\mu\text{g/l}$ byly pozorovány u 43,5 % pacientů.

Většina pacientů hlásila zřetelnou úlevu od příznaků akromegalie, jako je bolest hlavy (38,7 %), únava (56,5 %), nadměrné pocení (66,1 %), artralgie (59,7 %) a otok měkkých tkání (66,1 %).

Časně i dlouhodobé snížení objemu tumoru stejně jako hladin GH a IGF-1 bylo pozorováno od týdne 12. až do 48. týdne.

Randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované klinické hodnocení fáze III s fixní dobou trvání 96 týdnů s lanreotidem bylo provedeno u pacientů s gastroenteropankreatickými neuroendokrinními tumory za účelem posouzení antiproliferativního účinku lanreotidu.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k používání buď lanreotidu v dávce 120 mg každých 28 dní ($n = 101$) nebo placeba ($n = 103$). Randomizace byla stratifikována podle předchozí terapie při vstupu a přítomnosti/absence progresu na počátku podle hodnocení RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) během 3 až 6 měsíců screeningové fáze.

Pacienti měli metastatické a/nebo lokálně pokročilé inoperabilní onemocnění s histologicky potvrzeným dobře nebo středně dobře diferencovaným tumorem primárně lokalizovaným v pankreatu (44,6 % pacientů), středním střevě (35,8 %), zadním střevě (6,9 %) nebo jiné/neznámé primární lokalizace (12,7 %).

69 % pacientů s GEP-NET mělo tumor stupně 1 (G1), definovaný buď indexem proliferace $\text{Ki-67} \leq 2$ % (50,5 % z celkové populace pacientů) nebo mitotickým indexem < 2 mitózy/10 HPF (18,5 % z celkové populace pacientů), a 30 % pacientů s GEP-NET mělo tumor v nižším rozsahu stupně 2 (G2) (definováno indexem $\text{Ki-67} > 2$ % až ≤ 10 %). Stupeň nebyl k dispozici u 1 % pacientů. Z klinického hodnocení byli vyloučeni pacienti s G2 GEP-NET s vyšším buněčným indexem proliferace ($\text{Ki-67} > 10$ % až ≤ 20 %) a G3 GEP neuroendokrinními karcinomy (Ki-67 index > 20 %).

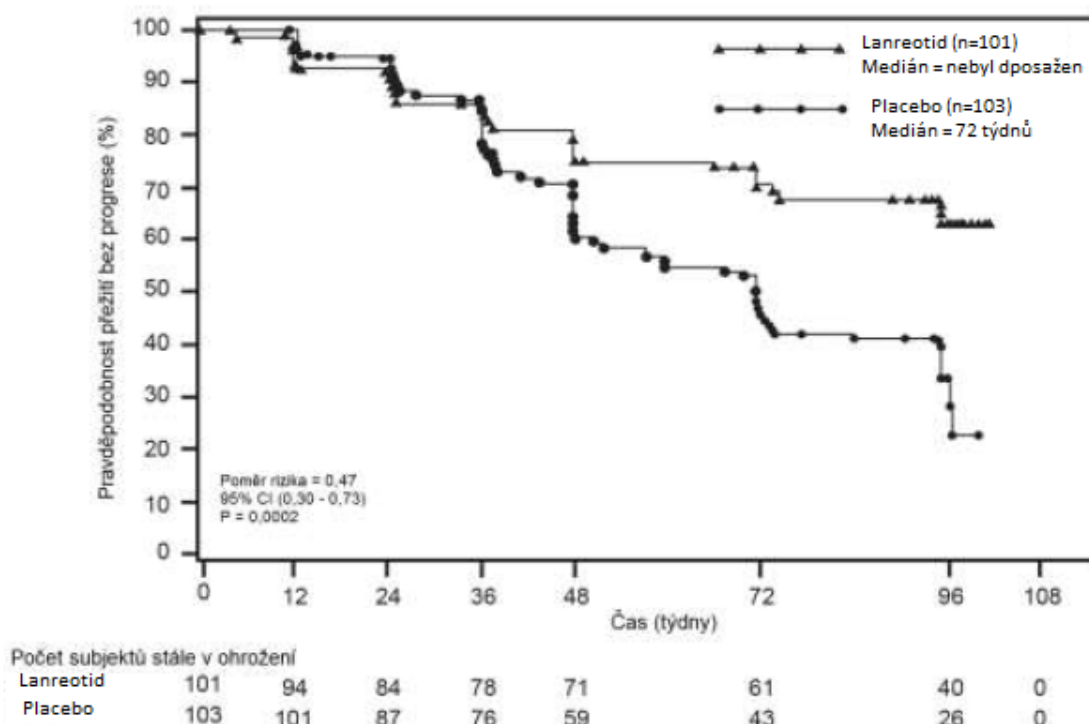
Celkově mělo 52,5 % pacientů nálož tumoru v játrech ≤ 10 %, 14,5 % mělo nálož tumoru v játrech > 10 % a ≤ 25 % a 33 % mělo nálož tumoru v játrech > 25 %.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu (PFS) měřené buď jako doba do progresu dle RECIST 1.0 nebo doba do úmrtí během 96 týdnů od prvního podání léčby. Analýza PFS využila nezávislého centrálně hodnoceného radiologického posouzení progresu.

Tabulka 1: Výsledky týkající se účinnosti klinického hodnocení fáze III

Medián přežití bez progresu (týdny)		Poměr rizik (95% CI)	Snížení rizika progresu nebo úmrtí	p-hodnota
Lanreotid (n = 101)	Placebo (n = 103)			
> 96 týdnů	72 týdnů (95% CI : 48,57; 96,00)	0,470 (0,304; 0,729)	53 %	0,0002

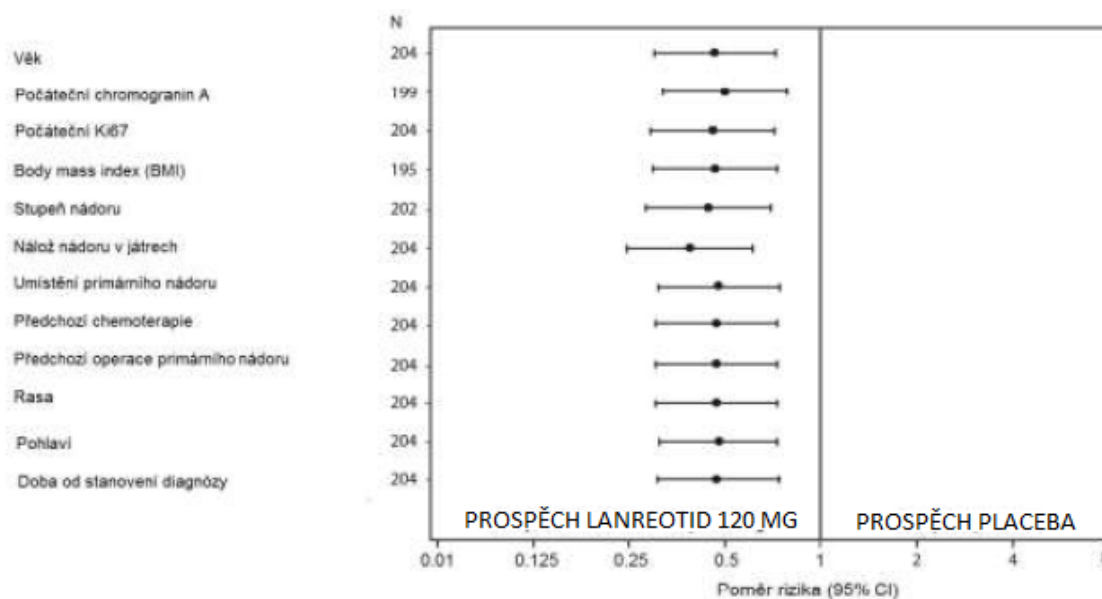
Obrázek 1 – Kaplanovy-Meierovy křivky přežití bez progresce



Příznivý účinek lanreotidu na snížení rizika progresce nebo úmrtí byl konzistentní bez ohledu na lokalizaci primárního nádoru, nálož tumoru v játrech, předchozí chemoterapii, počátečním Ki-67, stupni tumoru nebo dalších předem specifikovaných vlastnostech, jak ukazuje obrázek 2.

Klinicky relevantní přínos léčby lanreotidem byl pozorován u pacientů s tumory pankreatu, středního střeva a jiného/neznámého původu, jak bylo v celkové populaci klinického hodnocení. Omezený počet pacientů s tumory zadního střeva (14/204) přispěl k obtížnosti interpretace výsledků v této podskupině. Dostupné údaje naznačovaly nulový přínos lanreotidu u těchto pacientů.

Obrázek 2 – Výsledky analýzy PFS pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik



POZNÁMKA: Všechny poměry rizik jsou poměry rizik pro lanreotid versus placebo. Výsledky proměnných jsou odvozeny ze samostatných CoX PH modelů s podmínkami pro léčbu, progresi při počátečním vyšetření, předchozí léčbu při vstupu a podmínkami uvedenými na vertikální ose.

K převedení z placebo do otevřené studie s lanreotidem během prodloužení studie došlo u 45,6 % (47/103) pacientů.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s lanreotidem u všech podskupin pediatrické populace u akromegalie a hypofyzárního gigantismu (pro informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2). Evropská agentura pro léčivé přípravky uvedla gastroenteropankreatické tumory (s výjimkou neuroblastomu, neuroganglioblastomu, feochromocytomu) na seznam třídy výjimek.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Vlastní farmakokinetické parametry lanreotidu po intravenózním podání u zdravých dobrovolníků ukázaly limitovanou extravaskulární distribuci s distribučním objemem v ustáleném stavu 16,1 l. Celková clearance byla 23,7 l/h, terminální poločas byl 1,14 hodiny a průměrný retenční čas byl 0,68 hodiny.

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 lanreotidu v dávce 60, 90 a 120 mg zdravým dobrovolníkům koncentrace lanreotidu stoupá, až dosáhne průměrné maximální sérové koncentrace 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 dosažení maximální sérové koncentrace hladiny lanreotidu pomalu klesají 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 biologická dostupnost byla 73,4, 69,0 a 78,4 %.

Po hlubokém subkutánním podání lanreotidu v dávce 60, 90 a 120 mg pacientům s akromegalií koncentrace lanreotidu stoupá, až dosáhne průměrné maximální sérové koncentrace 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 dosažení maximální sérové koncentrace hladina 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 dávku 60, 90 a 120 mg. Průměrné dosažené hodnoty C_{\min} byly 1,8, 2,5 a 3,8 ng/ml. Index fluktuace maximum-minimum byl mírný a pohyboval se od 81 do 108 %.

Po hlubokém subkutánním podání lanreotidu v dávce 60, 90 a 120 mg pacientům s akromegalií byl pozorován lineární farmakologický profil uvolňování.

V populační farmakokinetické analýze provedené u 290 pacientů s GEP-NET léčených lanreotidem v dávce 120 mg bylo pozorováno rychlé počáteční uvolnění s průměrnými hodnotami C_{\max} $7,49 \pm 7,58$ ng/ml, kterých bylo dosaženo během prvního dne po podání jediné injekce. Koncentrace v rovnovážném stavu byly dosaženy po 5 injekcích lanreotidu v dávce 120 mg podávaných každých 28 dní a udržely se až do posledního hodnocení (až 96 týdnů po první injekci). V rovnovážném stavu byly průměrné hodnoty C_{\max} $13,9 \pm 7,44$ ng/ml a průměrné minimální hladiny v séru byly $6,56 \pm 1,99$ ng/ml. Průměrný zdánlivý terminální poločas byl $49,8 \pm 28,0$ dní.

Porucha funkce ledvin/jater

Subjekty s těžkou poruchou funkce ledvin vykazují zhruba dvojnásobný pokles celkové sérové clearance lanreotidu s následným zvýšením poločasu a AUC. U subjektů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater bylo pozorováno snížení clearance (30 %). Distribuční objem a průměrný retenční čas se zvýšil u subjektů se všemi stupni insuficience jater.

Nebyl pozorován žádný účinek na clearance lanreotidu v rámci populační farmakokinetické analýzy pacientů s GEP-NET zahrnující 165 pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (106, respektive 59 pacientů) léčených lanreotidem. Pacienti s GEP-NET s těžkou poruchou funkce ledvin nebyli hodnoceni.

Pacienti s GEP-NET s poruchou funkce jater (skóre dle Childa-Pugha) nebyli hodnoceni.

Není nutné měnit počáteční dávku u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin, jelikož očekávaná sérová koncentrace lanreotidu u těchto populací je v rozmezí sérových koncentrací bezpečně tolerovaných u zdravých subjektů.

Starší pacienti:

Starší subjekty vykazují prodloužení poločasu a průměrného retenčního času 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.

V populační farmakokinetické analýze pacientů s GEP-NET zahrnující 122 pacientů ve věku od 65 do 85 let nebyl pozorován žádný účinek na clearance a distribuční objem lanreotidu.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V neklinických studiích byly pozorovány účinky pouze při expozicích považovaných za dostatečně převyšující maximální expozici u člověka, což ukazuje na malý význam pro klinické použití.

Ve studiích karcinogenicity (bioassay) prováděných na potkanech a myších nebyly pozorovány žádné systémové neoplastické změny v dávkách přesahujících terapeutické dávky dosahované u lidí. Zvýšená incidence podkožních nádorů byla pozorována v místě vpichu 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.

Lanreotid nebyl teratogenní u potkanů ani králíků. Embryonální/fetální toxicita byla pozorována u potkanů (zvýšená preimplantační ztráta) a u králíků (zvýšená postimplantační ztráta).

Reprodukční studie na březích potkanech, kterým byla podávána subkutánní injekce 30 mg/kg každé 2 týdny (pětinásobek dávky pro člověka, na základě srovnání povrchů těla), prokázaly snížení přežití embrya/plodu. Studie na březích králíků, kterým byla podávána subkutánní injekce v dávce

0,45 mg/kg/den (dvojnásobek terapeutických expozic pro člověka při maximální doporučené dávce 120 mg, na základě srovnání relativního povrchu těla), ukázaly snížené přežití plodu a zvýšené abnormality skeletu/měkkých tkání plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Voda na injekci
Kyselina octová (k úpravě pH).

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky,
Po otevření ochranného laminátového sáčku má být přípravek bezprostředně podán.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po vyjmutí z chladničky může být přípravek v neotevřeném sáčku vrácen do chladničky (počet teplotních výkyvů nesmí přesáhnout tři) pro další uchovávání a pozdější použití za předpokladu, že byl takto uchováván po dobu dohromady nejdéle 72 hodin při teplotě nižší než 30 °C.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Přípravek Lanreotid Zentiva je dodáván v 0,5ml polypropylenové přeplněné stříkačce s připevněnou jehlou a LDPE bezpečnostním systémem s pístovou zátkou z chlorbutylové pryže. Předplněná injekční stříkačka je opatřena pístovou zátkou a bezpečnostním krytem jehly.

Předplněná injekční stříkačka připravená k použití je vložena do plastové podložky, laminátového sáčku a krabičky.

Velikost balení:

Krabička s 0,5ml předplněnou injekční stříkačkou s jednou jehlou (1,2 mm × 20 mm).

Krabička se třemi sáčky, každý sáček obsahuje jednu 0,5ml předplněnou injekční stříkačku s jednou jehlou (1,2 mm × 20 mm).

1× 60 mg, 3× 60 mg

1× 120 mg, 3× 120 mg

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce je připraven k použití. K okamžitému jednorázovému použití po otevření.

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

Nepoužívejte, jestliže je laminátový sáček poškozený nebo otevřený.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Lanreotid Zentiva 60 mg 56/447/23-C

Lanreotid Zentiva 120 mg 56/448/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 2. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 2. 2025