

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mytolente 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Mytolente 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Mytolente 120 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lanreotidum 60 mg, 90 mg nebo 120 mg (jako lanreotidum acetatas).

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje supersaturovaný roztok lanreotid-acetátu, odpovídající 0,246 mg lanreotidové báze/mg roztoku, což zajišťuje skutečnou injekční dávku 60 mg, 90 mg resp. 120 mg lanreotidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Bílá až světle žlutá polotuhá hmota prakticky bez cizích částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mytolente 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, kteří jinak vyžadují farmakologickou léčbu.
- 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 symptomů spojených s neuroendokrinními (zejména karcinoidními) nádory.

4.2 Dávkování a způsob podávání

Dávkování

Akromegalie

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

Dávka se může měnit podle pacientovy odpovědi (posuzováno podle symptomatologie a/nebo biochemického účinku) nebo podle případných pacientových zkušeností s analogy somatostatinu.

Je-li například dosud pacient léčen lanreotidem v dávce 30 mg každých 14 dní, má být počáteční dávka přípravku Mytolente 60 mg každých 28 dní a u pacientů původně léčených lanreotidem v dávce 30 mg každých 10 dní, má být počáteční dávka přípravku Mytolente 90 mg každých 28 dní.

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

Pro pacienty, u nichž klinické příznaky a biochemické parametry nejsou adekvátně kontrolovány, se může dávka přípravku Mytolente zvýšit na maximální dávku 120 mg po 28denních intervalech.

Je-li dosaženo kompletní kontroly onemocnění (na základě hodnoty GH pod 1 ng/ml, normalizace hladin IGF1 a/nebo vymizení příznaků), dávka může být snížena.

Pacienti dobře kompenzovaní analogem somatostatinu mohou být léčeni přípravkem Mytolente 120 mg každých 42-56 dní (6 až 8 týdnů).

Dlouhodobé monitorování příznaků, hodnot GH a IGF-1 se má provádět rutinně u všech pacientů.

Léčba gastroenteropankreatických neuroendokrinních nádorů 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 Mytolente v dávce 120 mg podaná každých 28 dní. Léčba přípravkem Mytolente má pokračovat tak dlouho, jak je potřeba pro kontrolu nádoru.

Léčba symptomů spojených s neuroendokrinními nádory

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

Dávka má být přizpůsobena podle stupně dosažené symptomatické úlevy.

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).

Pediatrická populace

Přípravek Mytolente se nedoporučuje u dětí a dospívajících v důsledku nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti.

Způsob podání

Přípravek Mytolente se podává hlubokou subkutánní injekcí do horního zevního kvadrantu hýždě nebo do horní zevní části stehna.

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

O podání pacientem nebo vyškolenou osobou rozhoduje zdravotnický pracovník.

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

Místo aplikace 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

Lanreotid může snižovat motilitu žlučníku a vést ke vzniku žlučových kamenů. Proto mají být pacienti pravidelně sledováni. 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 zaveďte vhodnou léčbu.

Farmakologické studie na zvířatech 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 hypoglykemie nebo hyperglykemie. Při zahájení léčby lanreotidem nebo při změně dávky je třeba kontrolovat hladinu glukózy v krvi a jakoukoli antidiabetickou léčbu je třeba podle toho přizpůsobit.

Během léčby lanreotidem bylo u pacientů s akromegalií pozorováno mírné snížení funkce štítné žlázy, ačkoliv klinický hypotyroidismus je vzácný (<1 %). Vyšetření thyreoidních funkcí má 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. Opatrnosti je třeba, pokud se zahajuje léčba lanreotidem u pacientů s bradykardií (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakologické gastrointestinální účinky lanreotidu mohou vést ke snížení střevní absorpce současně podaných léků včetně cyklosporinu. Souběžné podání cyklosporinu s lanreotidem může snížit relativní biologickou dostupnost cyklosporinu, což může k udržení terapeutických hladin vyžadovat úpravu dávky cyklosporinu.

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

Limitovaná publikovaná data naznačují, že souběžné podání somatostatinových analogů a bromokriptinu může zvýšit dostupnost bromokriptinu.

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

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. chinidin, terfenadin) se proto mají 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 žádné známky teratogenních účinků (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Podávání přípravku Mytolente v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda je přípravek vylučován do mateřského mléka.

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

Fertilita

U samic potkanů byla pozorována snížená fertilita v důsledku inhibice sekrece GH v dávkách převyšujících dávky dosažené u člověka v terapeutických dávkách.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Mytolente má mírný nebo střední vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Při použití přípravku Mytolente byla hlášena závrať (viz bod 4.8). Pokud se toto u pacienta projeví, nesmí řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří trpí akromegalií a GEP-NET léčených lanreotidem v klinických studiích jsou uvedeny v odpovídající třídě orgánových systémů dle 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 nebo střední a přechodné), cholelitiáza (často asymptomatická) a reakce v místě injekce (bolest, noduly a indurace).

Profil nežádoucích účinků je podobný pro všechny indikace.

Třída orgánových systémů	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Postmarketingové bezpečnostní zkušenosti (frekvence není známo)
Infekce a infestace				Absces v místě injekce
Poruchy metabolismu a výživy		Hypoglykemie, snížení chuti k jídlu**, hyperglykemie, diabetes mellitus		
Psychiatrické poruchy			Insomnie*	
Poruchy nervového		Závrať, bolest hlavy,		

systému		letargie**		
Srdeční poruchy		Sinusová bradykardie*		
Cévní poruchy			Návaly horka*	
Gastrointestinální poruchy	Průjem, řídká stolice*, abdominální bolest	Nauzea, zvracení, zácpa, flatulence, distenze břicha, břišní diskomfort*, dyspepsie, steatorea**	Změna barvy stolice*	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Žlučové kameny	Biliární dilatace*		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 injekce (bolest, rezistence, indurace, nodul, pruritus)		
Vyšetření		Zvýšení ALT*, abnormální AST*, abnormální ALT*, zvýšení bilirubinu v krvi*, zvýšení glukózy v krvi*, zvýšení glykovaného hemoglobinu*, pokles tělesné hmotnosti, pokles pankreatických enzymů**	Zvýšení AST*, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi*, abnormální bilirubin v krvi*, snížení sodíku v krvi*	
Poruchy imunitního systému				Alergické reakce (zahrnující angioedém, anafylaxi, hypersenzitivitu)

* na základě souhrnu studií provedených u pacientů s akromegalií

** na základě 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

Pokud dojde k předávkování, je indikována symptomatická léčba.

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 oktapeptid odvozený z endogenního 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 zodpovědným za snížení Growth Hormone. Lanreotid je aktivnější než přirozený somatostatin a prokazuje delší trvání účinku.

Lanreotid, stejně jako somatostatin, inhibuje exokrinní sekreci včetně bazální sekrece 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 zvýšenými hladinami těchto nádorových markerů. Lanreotid zjevně snižuje jídlem indukované zvýšení průtoku v arteria mesenterica superior a ve vena portae. Lanreotid signifikantně snižuje prostaglandinem E1 stimulovanou jejunální sekreci vody, sodíku, draslíku a chloru. Lanreotid snižuje hladinu prolaktinu u dlouhodobě léčených pacientů s akromegalií.

V otevřené studii byl lanreotid v dávce 120 mg podáván každých 28 dní po dobu 48 týdnů 90 dosud neléčeným pacientům s akromegalií s diagnostikovaným hypofyzárním makroadenomem.

Snížení objemu tumoru o $\geq 20\%$ bylo pozorováno u 63 % pacientů (95% CI: 52 % - 73 %). Ve 48. týdnu bylo průměrné procento snížení objemu tumoru 26,8 %, hladiny GH byly pod 2,5 ug/l u 77,8 % pacientů a hladiny IGF-1 se normalizovaly u 50 %. Normalizované hladiny IGF-1 v kombinaci s hladinami GH pod 2,5 ug/l byly pozorovány u 43,5 % pacientů. Většina pacientů hlásila jasnou úlevu od příznaků akromegalie, jako je únava, nadměrné pocení, artralgie a otoky měkkých tkání. Od 12. týdne bylo pozorováno jak časné, tak trvalé snižování objemu nádoru, stejně jako hladiny GH a IGF-1. Ze studie byli vyloučeni pacienti, u kterých se očekávalo, že budou během období studie potřebovat operaci nebo radioterapii hypofýzy.

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická, placebem kontrolovaná studie fáze III s fixní dobou trvání 96 týdnů s lanreotidem byla provedena u pacientů s gastroenteropankreatickými neuroendokrinními tumory za účelem hodnocení antiproliferativního účinku lanreotidu.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 tak, že dostávali buď lanreotid v dávce 120 mg každých 28 dní (n=101) nebo placebo (n=103). Randomizace byla rozvrstvena dle předchozí terapie při vstupu a přítomnosti/absenci 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 nádor stupně 1 (G1), definovaný buď indexem proliferace $Ki67 < 2\%$ (50,5 % z celkové populace pacientů) nebo mitotický index < 2 mitózy/10 HPF (18,5 % z celkové populace pacientů) a 30 % pacientů s GEP-NET mělo nádor v nižším rozsahu stupně 2 (G2) (definováno indexem $Ki67 > 2\% - < 10\%$). Stupeň nebyl k dispozici u 1 % pacientů. Ze studie byli vyloučeni pacienti s G2 GEP-NET s vyšším buněčným indexem proliferace ($Ki67 > 10\% - < 20\%$) a G3 GEP neuroendokrinním karcinomem ($Ki67$ index $> 20\%$).

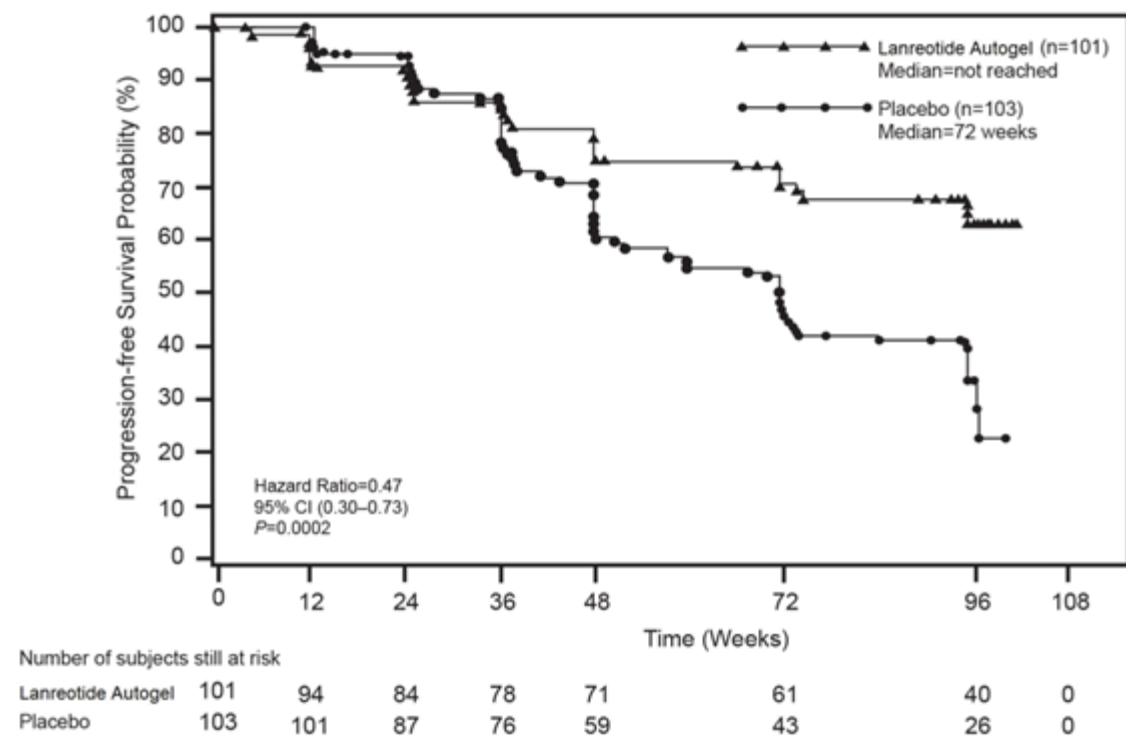
Celkem mělo 52,5 % pacientů nálož tumoru v játrech ≤ 10 %, 14,5 % mělo nálož tumoru v játrech > 10 a ≤ 25 % a 33 % mělo nálož tumoru v játrech > 25 %.

Primárním cílem bylo přežití bez progresu (PFS) měřeno 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 hodnocení progresu.

Tabulka 1: Výsledky účinnosti studie fáze III

Medián přežití bez progresu (týdny)		Poměr rizika (95% IS)	Snížení rizika progresu nebo úmrtí	Hodnota p
lanreotid (n=101)	placebo (n=103)			
> 96 týdnů	72,00 týdnů (95 % IS: 48,57, 96,00)	0.470 (0,304, 0,729)	53%	0,0002

Obrázek 1: Křivky přežití bez progresu dle Kaplan-Meiera

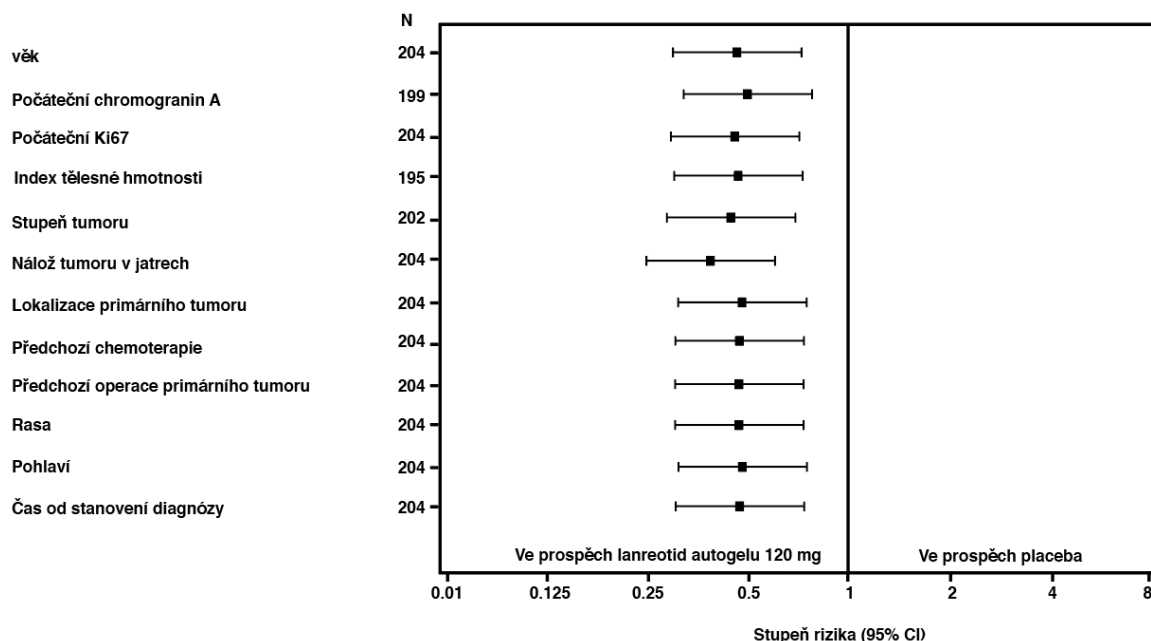


(Progression-free Survival Probability - pravděpodobnost přežití bez progresu, Number of subjects still at risk – počet subjektů stále v riziku, Time (weeks) – čas (týdny), Median=not reached – medián=nedosážen, Median=72 weeks – medián=72 týdnů, Hazard ratio – poměr rizik)

Příznivý účinek lanreotidu na snížení rizika progresu nebo úmrtí byl konzistentní bez ohledu na lokalizaci primárního tumoru, nálož tumoru v játrech, předchozí chemoterapii, počátečním Ki67, stupeň tumoru nebo dalších předem specifikovaných vlastnostech, jak ukazuje obrázek 2.

Klinicky relevantní přínos léčby s lanreotidem byl pozorován u pacientů s tumory pankreatu, středního střeva a jiného/neznamého původu, jak bylo v celkové populaci studie. Omezený počet pacientů s tumory zadního střeva (14/204) přispěl k obtížnosti interpretace výsledků v této podskupině. Dostupná data naznačovala nulový přínos lanreotidu u těchto pacientů.

Obrázek 2 - Výsledky Coxovy analýzy proporcionálních rizik proměnných PFS



Poznámka: Všechny HR jsou relativním rizikem pro lanreotid Autogel vs. placebo. Výsledek pro kovariety je odvozen ze samostatných modelů Cox PH s ohledem na léčbu, progresi na počátku, předchozí terapii a hodnoty na vertikální ose.

K přechodu mezi placebem a nezaslepeným lanreotidem v prodloužení studie došlo u 45,6 % (47/103) pacientů.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím lanreotid u všech podskupin pediatrické populace s akromegalií a hypofyzárním gigantismem (viz bod 4.2, informace o použití u dětí). Evropská agentura pro léčivé přípravky zařadila gastroenteropankreatické neuroendokrinní nádory (mimo neuroblastom, neuroganglioblastom, feochromocytom) na seznam třídy výjimek.

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 h a průměrná doba zdržení byla 0,68 h.

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

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

Po hlubokém subkutánním podání lanreotidu v dávkách 60, 90 a 120 mg pacientům s akromegalií koncentrace lanreotidu stoupá, až dosáhne průměrnou maximální sérovou koncentraci 1,6, 3,5 resp.

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 resp. 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 resp. 120 mg. Flukтуаční index maximálních dolních hladin byl střední a pohyboval se od 81 do 108 %.

Po hlubokém subkutánním podání lanreotidu v dávkách 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 dávkách 120 mg, bylo pozorováno rychlé počáteční uvolňování s průměrnými hodnotami C_{\max} $7,49 \pm 7,58$ ng/ml, kterých bylo dosaženo během prvního dne po podání jediné injekce. Koncentrace rovnovážného stavu byly dosaženy po 5 injekcích lanreotidu v dávkách 120 mg podaných každých 28 dní a udržely se až do posledního hodnocení (až 96 týdnů po první injekci). Při rovnovážném stavu byly průměrné hodnoty C_{\max} $13,9 \pm 7,44$ ng/ml a průměrné minimální sérové hladiny byly $6,56 \pm 1,99$ ng/ml. Průměrný zdánlivý terminální poločas byl $49,8 \pm 28,0$ dnů.

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 a těžkou poruchou funkce jater bylo pozorováno snížení clearance (30 %). Distribuční objem a průměrná doba zdržení se zvýšily u subjektů se všemi stupni hepatální insuficience.

V populační farmakokinetické analýze 165 pacientů s GEP-NET s mírnou a středně těžkou poruchou funkce ledvin (106 a 59, v daném pořadí) léčených přípravkem Mytolente nebyl zjištěn žádný vliv na clearance lanreotidu. Pacienti s GEP-NET s těžkou poruchou funkce ledvin nebyli studováni.

Pacienti s GEP-NET s poruchou funkce jater (dle Child-Pugh skóre) nebyli hodnoceni.

Není nutné měnit počáteční dávku u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater, 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 průměrné doby zdržení 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

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

V bioanalytických studiích karcinogenity provedených na potkanech a myších nebyly pozorovány žádné systémové nádorové změny při dávkách převyšujících dávky dosažené u člověka v terapeutických dávkách. Zvýšená incidence subkutánních nádorů byla pozorována v místech injekce pravděpodobně v důsledku zvýšené frekvence dávky u zvířat (denně) ve srovnání s měsíčním dávkováním u člověka, a proto nemusí být klinicky relevantní.

V řadě standardních testů, včetně testů *in vitro* a *in vivo*, nevykazoval lanreotid žádný genotoxický potenciál.

Lanreotid nebyl teratogenní u potkanů a 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 králíciích, 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 pro injekci
Ledová kyselina octová (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po otevření ochranného aluminiového obalu se má produkt okamžitě podat.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Přípravek lze za předpokladu, že byl uchováván v uzavřeném obalu při maximální teplotě do 40 °C po dobu nejvýše 72 hodin, vrátit do chladničky pro další uchovávání a pozdější použití (počet výkyvů teploty nesmí překročit tři).

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Mytolente se dodává v předplněné injekční stříkačce (polypropylen uzavřený termoplastickým elastomerním pryžovým pístem s polypropylenovým víčkem) umístěné v plastovém výlisku a zatavené v hliníkovém přebalu a se samostatně balenou automatickou jednorázovou bezpečnostní jehlou. Obojí je baleno společně do krabičky.

Krabička s jednou 0,5ml injekční stříkačkou s jednou přibalenou bezpečnostní jehlou (1,2 mm x 20 mm).

Vícečetné balení s 3 krabičkami, každá obsahující 0,5ml injekční stříkačku s jednou přibalenou bezpečnostní jehlou (1,2 mm x 20 mm).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku <a pro zacházení s ním>

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce je připraven k přímému použití.

Pro okamžité a jednorázové použití po prvním otevření. Nepoužívejte, je-li obal poškozený nebo otevřený.

Je důležité, aby se injekce přípravku podávala přesně dle pokynů v příbalové informaci.

Použitá injekční stříkačka se má likvidovat v nádobě určené na ostré předměty.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amdipharm Limited
Unit 17
Northwood House
Northwood Crescent
Northwood
Dublin 9
D09 V504
Irsko

Amdipharm Limited je součástí skupiny ADVANZ PHARMA Group.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

Mytolente 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: 56/082/19-C

Mytolente 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: 56/083/19-C

Mytolente 120 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: 56/084/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20. 5. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 9. 2025