

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lanreotid SUN 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Lanreotid SUN 90 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Lanreotid SUN 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 lanreotidu/mg roztoku, který zajišťuje podání dávky 60 mg, 90 mg nebo 120 mg lanreotidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Lanreotid SUN 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 podaných každých 28 dní.

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

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

Dávka může být zvýšena, pokud hladiny GH jsou nad 2,5 ng/ml. Pro hladiny GH mezi 2,5 ng/ml a 1 ng/ml může být dávka udržována, pokud je hladina IGF-1 upravená podle věku normální.

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

Pacienti dobře kompenzovaní analogem somatostatinu mohou být léčeni přípravkem Lanreotid SUN 120 mg každých 42-56 dní. Například pacienti, kteří jsou dobře kompenzováni při léčbě přípravkem Lanreotid SUN 60 mg podávaným každých 28 dní, mohou být léčeni přípravkem Lanreotid SUN 120 mg každých 56 dní a pacienti, kteří jsou dobře kompenzováni při léčbě přípravkem Lanreotid SUN 90 mg podávaným každých 28 dní, mohou být léčeni přípravkem Lanreotid SUN 120 mg každých 42 dní.

Dlouhodobé monitorování příznaků se má provádět podle klinické potřeby. Hodnoty GH a IGF-1 se mají u pacientů s akromegalií pravidelně kontrolovat.

Léčba symptomů spojených s neuroendokrinními nádory

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

Dávka má být přizpůsobena podle stupně dosažené symptomatické úlevy.

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

Pacienti dobře kompenzovaní analogem somatostatinu mohou být léčeni přípravkem Lanreotid SUN 120 mg každých 42-56 dní. Například pacienti, kteří jsou dobře kompenzováni při léčbě přípravkem Lanreotid SUN 60 mg podávaným každých 28 dní, mohou být léčeni přípravkem Lanreotid SUN 120 mg každých 56 dní a pacienti, kteří jsou dobře kompenzováni při léčbě přípravkem Lanreotid SUN 90 mg podávaným každých 28 dní, mohou být léčeni přípravkem Lanreotid SUN 120 mg každých 42 dní. Při přechodu na prodloužený dávkovací interval je nutné pečlivě monitorovat příznaky.

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 Lanreotid SUN 120 mg podaná každých 28 dní. Léčba přípravkem Lanreotid SUN má pokračovat tak dlouho, jak je potřeba 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).

Pediatrická populace:

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

Způsob podání

Lanreotid SUN 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 SUN, 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 střídat 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 před zahájením léčby a každých 6 měsíců ultrazvukové vyšetření žlučníku (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 zaveďte vhodnou léčbu.

Hyperglykemie a hypoglykemie

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. Je třeba kontrolovat hladinu glukózy v krvi při zahájení léčby lanreotidem nebo při změně dávky a jakoukoli antidiabetickou léčbu je třeba podle toho přizpůsobit.

Hypotyreóza

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

Bradykardie

U pacientů bez základních kardiálních problémů může vést lanreotid ke snížení pulsové frekvence, aniž by tato nutně dosáhla hranice bradykardie. U pacientů trpících na srdeční poruchy před léčbou lanreotidem se může objevit sinusová bradykardie. Pozornosti je třeba pokud se zahajuje léčba lanreotidem u pacientů s bradykardií (viz 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 stolici, nadýmání a úbytek tělesné hmotnosti. U symptomatických pacientů je třeba zvážit screening a vhodnou léčbu PEI podle klinických doporučení.

Monitorování hypofyzárního tumoru

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 podaných léků včetně cyklosporinu.

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

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

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

Úpravy dávkování inzulínu a antidiabetik mohou být nutné, pokud je Lanreotid SUN podáván současně:

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

Měření hladiny glukózy v krvi pacientem musí být posíleno a dávkování antidiabetické léčby během léčby lanreotidem má být upraveno podle potřeby.

Průvodní 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.

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) proto mají být použity 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 Lanreotid SUN vylučuje do mateřského mléka.

Riziko pro kojene novorozence/děti nelze vyloučit. Lanreotid SUN se v období kojení nemá podávat.

Fertilita

Snížená fertilita byla pozorována u samic potkanů v důsledku inhibice sekrece GH dávkami přesahujícími terapeutické dávky dosahované u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lanreotid SUN má mírný nebo středně závažný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nebyly provedeny žádné studie sledující vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně při použití přípravku Lanreotid SUN byla hlášena závrať (viz bod 4.8), jestliže se toto u pacienta projeví, nesmí řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky hlášené pacienty s akromegalií a GEP-NET léčenými lanreotidem v klinických studiích 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 průměrné 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 ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Postmarketingové bezpečnostní zkušenosti (frekvence není známo)
Poruchy metabolismu a výživy		Hypoglykemie, Snížená chuť k jídlu**, hyperglykemie, diabetes mellitus		
Psychiatrické poruchy			Insomnie*	
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, břišní distenze, abdominální diskomfort*, dyspepsie, steatorea**	Odbarvená 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 tkáň		Alopecie, Hypotrichóza*		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Astenie, únava, reakce v místě injekce (bolest, rezistence, indurace, uzlíky, svědění)		Absces v místě injekce
Vyšetření		Zvýšení ALT*, abnormální AST*, abnormální ALT*, zvýšený bilirubin v krvi*, zvýšení glukózy v krvi*, zvýšený glykovaný hemoglobin*, pokles tělesné hmotnosti*, pokles pankreatických enzymů**	zvýšení AST*, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi*, abnormální bilirubin v krvi*, snížení natria v krvi*	
Poruchy imunitního systému				Alergické reakce (včetně angioedému, anafylaxe, hypersenzitivity)

* založeno na studiích provedených u pacientů s akromegalíí

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

Lanreotid, stejně jako somatostatin, vykazuje všeobecný exokrinní antisekretorický účinek. Snižuje bazální sekreci motilinu, žaludečního inhibičního peptidu a pankreatického polypeptidu, ale nemá signifikantní účinek na sekretin nalačno nebo na sekreci gastrinu. Dále snižuje hladiny plazmatického chromograninu A a močové 5-HIAA (kyselina 5-hydroxyindolctová) u pacientů s GEP-NET a zvýšenými hladinami těchto tumorových markerů.

Lanreotid zjevně snižuje jídnem 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 nekontrolované otevřené studii byl lanreotid v dávce 120 mg podáván každých 28 dní po dobu 48 týdnů 90 dosud neléčeným akromegalickým pacientům s diagnostikovaným hypofyzárním makroadenomem. Pacienti, u kterých se v průběhu trvání studie očekávala potřeba operace hypofýzy nebo radioterapie, byli vyloučeni.

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 o ≥ 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 se současnou hladinou růstového hormonu pod 2,5 $\mu\text{g/l}$ byly pozorovány u 43,5 % pacientů.

Většina pacientů hlásila zřetelnou úlevu od symptomů akromegalie jako je bolest hlavy (38,7 %), únava (56,5 %), nadměrné pocení (66,1 %), artralgie (59,7 %) a otoky měkkých tkání (66,1 %). Snižování objemu tumoru stejně jako hladiny růstového hormonu a IGF-1 bylo pozorováno od 12. až do 48. týdne.

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 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 tumor stupně 1 (G1), definovaný buď indexem proliferace $\text{Ki}67 \leq 2\%$ (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 tumor v nižším rozsahu stupně 2 (G2) (definováno indexem $\text{Ki}67 > 2\% - \leq 10\%$). Stupeň nebyl k dispozici u 1% pacientů. Ze studie byli vyloučeni pacienti s G2 GEP-NET s vyšším buněčným indexem proliferace ($\text{Ki}67 > 10\% - \leq 20\%$) a G3 GEP neuroendokrinním karcinomem ($\text{Ki}67$ index $> 20\%$).

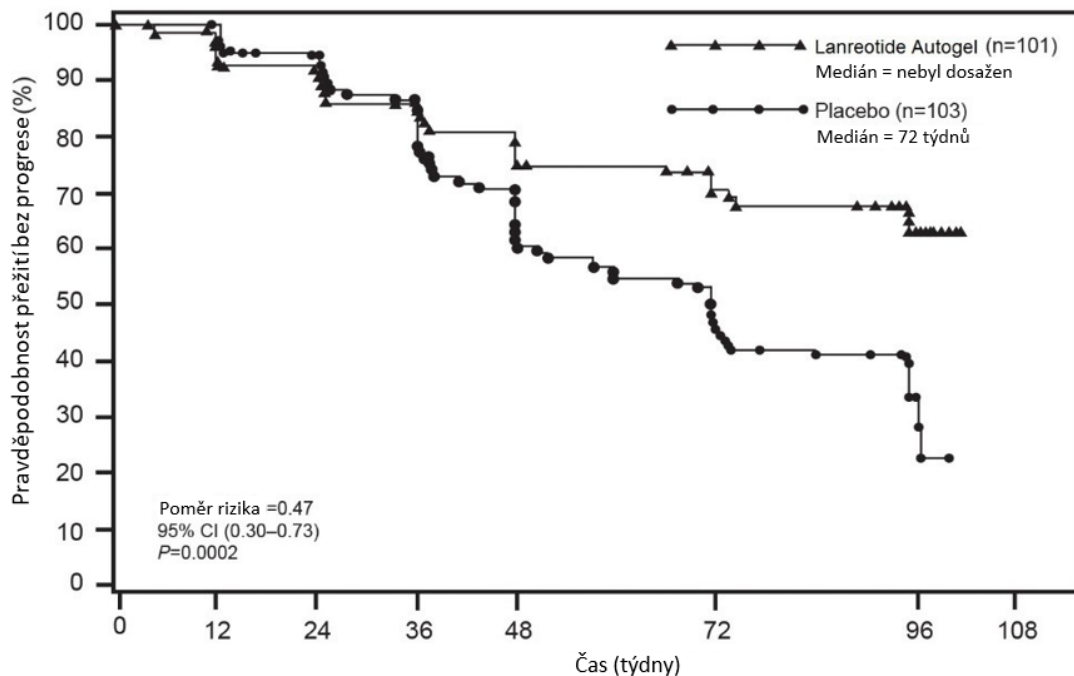
Celkově mělo 52,5 % pacientů nálož tumoru v játrech $\leq 10\%$, 14,5 % mělo nálož tumoru v játrech > 10 a $\leq 25\%$ a 33 % mělo nálož tumoru v játrech $> 25\%$.

Primárním cílem bylo přežití bez progresce (PFS) měřeno buď jako doba do progresce dle RECIST 1.0 nebo doba do úmrtí během 96 týdnů od prvního podání léčby. Analýza PFS využila nezávislého centrálně hodnoceného radiologického hodnocení progresce.

Tabulka 1: Výsledky účinnosti studie fáze III

Medián přežití bez progresce (týdny)		Poměr rizik (95% CI)	Snížení rizika progresce 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



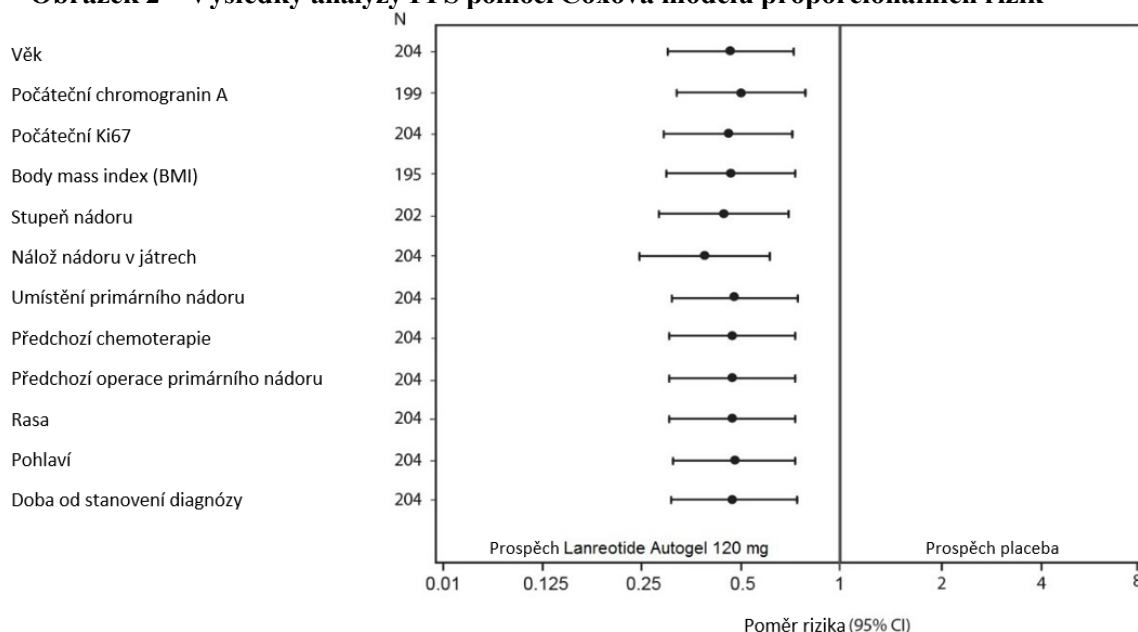
Počet subjektů stále v ohrožení

Lanreotide Autogel	101	94	84	78	71	61	40	0
Placebo	103	101	87	76	59	43	26	0

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

Klinicky relevantní přínos léčby s lanreotidem byl pozorován u pacientů s tumory pankreatu, středního střeva a jiného/neznámého 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 analýzy PFS pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik



Poznámka: Všechny poměry rizik jsou poměry rizik pro Lanreotid Autogel versus placebo. Výsledky proměnných jsou odvozeny ze samostatných Cox PH modelů s podmínkami pro léčbu, progresí při počátečním vyšetření, předchozí léčbu při vstupu a s podmínkami uvedenými na vertikální ose.

K přechodu 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, fechromocytomu) 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 hod. 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 průměrnou maximální sérovou koncentraci 4,25, 8,39 a 6,79 ng/ml. Tyto hodnoty C_{max} jsou dosaženy během prvního dne 8, 12 a 7 hodin po podání (střední hodnota). Od 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 průměrnou maximální sérovou koncentraci 1,6, 3,5 a 3,1 ng/ml. Tyto hodnoty C_{max} jsou dosaženy během prvního dne 6, 6 a 24 hodin po podání. Od 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 60, 90 a 120 mg. Průměrné obdržené hodnoty C_{\min} byly 1,8, 2,5 a 3,8 ng/ml. Index kolísání maximálních a minimálních hodnot byl mírný a pohyboval se od 81 do 108 %.

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

V populační farmakokinetické analýze provedené u 290 pacientů s GEP-NET léčených lanreotidem v dávce 120 mg, byl pozorován rychlý počáteční nástup 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 podaných 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 sérové hladiny 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 a těžkou poruchou funkce jater bylo pozorováno snížení clearance (30%). Distribuční objem a průměrný retenční čas se zvýšil u subjektů se všemi stupni hepatální insuficience.

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 a 59 v tomto pořadí) léčených lanreotidem. Pacienti s GEP-NET s těžkou poruchou funkce ledvin nebyli studováni.

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

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 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 injekce pravděpodobně v důsledku zvýšené frekvence dávky u zvířat (denně) v porovnání s měsíčním dávkováním u lidí, a proto nemusí být klinicky relevantní.

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

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 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 pro injekci, ledová 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 (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

Lanreotid SUN je dodáván v 0,5ml polypropylenové předplněné injekční stříkačce s připevněnou jehlou s LDPE krytem a šedou 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.

Obsah balení

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

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

Balení po 1 nebo 3 předplněných injekčních stříkačkách nebo multibalení obsahující 3 (3 balení po 1) předplněné injekční stříkačky.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Registrační číslo: 56/461/22-C 60mg
Registrační číslo: 56/462/22-C 90mg
Registrační číslo: 56/463/22-C 120mg

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 10. 2025
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 11. 2025