

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Somatuline Autogel 60 mg, süstelahus süstlis  
Somatuline Autogel 90 mg, süstelahus süstlis  
Somatuline Autogel 120 mg, süstelahus süstlis

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lanreotiidi 60 mg, 90 mg, 120 mg (lanreotiidatsetaadina)  
Iga süstel sisaldab üleküllastatud lanreotiidatsetaadilahust, mis vastab 0,246 mg lanreotiidile 1 mg lahuse kohta ja annab süstelahuses lanreotiidi annuseks vastavalt 60 mg, 90 mg ja 120 mg.  
INN. Lanreotidum

Abiainete täielik loetelu vt 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis  
Valge kuni kahvatukollane viskoosne üleküllastunud lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Akromegaalia raviks, kui kasvuhormooni ja/või insuliinilaadse kasvufaktori-I (IGF-I) tasemed ei ole allunud kirurgilisele ja/või radioteraapiale ega dopamiiniretseptorite agonistidele või patsientidele, kellele ei ole võimalik teha kirurgilist ravi ja/või radioteraapiat.

Akromegaalia ravi eesmärgiks on langetada kasvufaktori tasemeid ja need võimalusel normaliseerida.

Akromegaaliaga kaasnevate sümptomite leevendamine.

Soole ja pankrease endokriinsete kasvujate sümptomaatiline ravi.

Kõrgelt (G1) või mõõdukalt diferentseerunud (G2, Ki67 kuni 10%) seedetrakti ülaosa, pankrease (gastroenteropankreatiliste) või teadmata päritoluga (välistatud on seedetrakti alaosa) neuroendokriinsete kasvujate (GEP-NET) ravi täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on mitteopereeritav, lokaalselt levinud või metastaseerunud (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Somatuline Autogel on saadaval 3 tugevusena sisaldades 60 mg, 90 mg või 120 mg lanreotiidi.

#### Akromegaalia

Soovitav algannus on 60...120 mg iga 28 päeva järel.

Ravi peab olema individuaalne, kohandatud patsiendi vastusele, mida hinnatakse sümptomite vähenemise ja/või KH ja/või IGF-1 taseme järgi.

Kui soovitud vastust ei saavutatud, võib annust suurendada.

Soovitud tulemuse korral (KH tase alla 1 ng/ml, IGF-1 tase normi piires ja/või akromegaalia sümptomite kadumise korral), võib annust vähendada.

Patsientidel, kelle sümptomid on somatostatiini analoogiga kontrolli all, võib kasutada Somatuline Autogel 120 mg-i iga 42...56 päeva tagant. Näiteks patsiendid, kes alluvad hästi ravile manustades 60

mg Somatuline Autogel'i iga 28 päeva järel, võivad kasutada 120 mg Somatuline Autogel'i iga 56 päeva järel ning patsiendid, kes alluvad hästi ravile manustades 90 mg Somatuline Autogel'i iga 28 päeva järel, võivad kasutada 120 mg Somatuline Autogel'i iga 42 päeva järel.

On vajalik pikaajaline sümptomite jälgimine ning KH ja IGF-1 tasemete kontroll.

#### Neuroendokriinsete kasvajate sümptomaatiline ravi

Soovitav algannus on 60...120 mg iga 28 päeva järel. Seejärel tuleb annust kohandada vastavalt sümptomite leevenemisele. Maksimaalne soovitatav annus on 120 mg Somatuline Autogel'i iga 28 päeva järel.

Patsientidel, kelle sümptomid on somatostatiini analoogiga kontrolli all, võib kasutada Somatuline Autogel 120 mg-i iga 42...56 päeva tagant. Näiteks patsiendid, kes alluvad hästi ravile manustades 60 mg Somatuline Autogel'i iga 28 päeva järel, võivad kasutada 120 mg Somatuline Autogel'i iga 56 päeva järel ning patsiendid, kes alluvad hästi ravile manustades 90 mg Somatuline Autogel'i iga 28 päeva järel, võivad kasutada 120 mg Somatuline Autogel'i iga 42 päeva järel. Kui minnakse üle pikemale ravimi manustamise intervallile, tuleb sümptomeid pidevalt jälgida.

#### Kõrgelt (G1) või mõõdukalt diferentseerunud (G2, Ki67 kuni 10%) seedetrakti ülaosa, pankrease (gastroenteropankreatiliste) või teadmata päritoluga (välistatud on seedetrakti alaosa) neuroendokriinsete kasvajate (GEP-NET) ravi täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on mitteopereeritav, lokaalselt levinud või metastaseerunud

Soovitav annus on üks Somatuline Autogel'i 120 mg süste iga 28 päeva järel. Ravi Somatuline Autogel'iga tuleb jätkata nii kaua, kui on vajalik kasvaja kontrolli all hoidmiseks.

#### Neeru - ja /või maksakahjustus

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse korrigeerimine tänu terapeutilisele laiusele (vt lõik 5.2) vajalik.

#### Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole annuse korrigeerimine tänu terapeutilisele laiusele (vt lõik 5.2) vajalik.

#### Lapsed

Somatuline Autogel'i ohutust ja efektiivsust lastel ja noorukitel ei ole tõestatud.

#### Manustamisviis

Somatuline Autogel'i manustatakse sügava nahaaluse süstena tuhara ülemisse välimisse neljandikku või reie ülemisse väliskülge.

Patsiendid, kellele on määratud stabiilne Somatuline Autogel'i annus, võivad pärast vajalikku väljaõpet manustada ravimit ise või seda võib teha väljaõppe saanud isik. Juhul, kui süstib patsient ise, tuleb süstekohaks valida reie ülemine väliskülg.

Otsuse, kas süstima hakkab patsient ise või keegi teine väljaõppe saanud isik, peab tegema meditsiinitöötaja.

Vaatamata valitud süstekohale, ei tohi nahka kokku pigistada ja nõel tuleb torgata sisse kiiresti kogu pikkuses 90° nurga all (perpendikulaarselt).

Süstet tuleb teha vahelduvalt paremale ja vasakule tuhara või reie välisküljele.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, somatostatiini, analoogiliste peptiidide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### Kolelitiaas ja kolelitiaasi komplikatsioonid

Lanreotiid vähendab sapipõie aktiivsust, mis võib viia sapikivide tekkeni. Seetõttu on soovitatav patsiente perioodiliselt jälgida.

Turuletulekujärgselt on teatatud sapikividest, mille tulemusena tekkisid komplikatsioonid, sealhulgas koletsüstiit, kolangiit ja pankreatiit, mistõttu oli vajalik lanreotiidi saavatel patsientidel sapipõie eemaldamine. Kui kahtlustatakse kolelitiaasi, tuleb lanreotiidi kasutamine katkestada ja alustada sobilikku ravi.

##### Hüperglükeemia ja hüpoglükeemia

Farmakoloogilised uuringud inimestel ja loomadel näitavad, et lanreotiid nagu ka somatostatiin ja tema analoogid mõjutavad insuliini ja glükagooni sekretsiooni. Seega võib diabeetikutel, keda ravitakse lanreotiidiga, esineda vere glükoositaseme pöörduvaid muutusi.

Seetõttu tuleb lanreotiidiga ravi alustamisel või annuse muutmisel jälgida vere glükoositaset, et vajadusel saaks rakendada antidiabeetilist ravi.

##### Hüpotüroidism

Akromegaaliaga patsientidel on esinenud kergelt kilpnäärme funktsiooni langust lanreotiidiga ravimisel, kuigi kliinilise hüpotüroidismi esinemine on väga haruldane. Kliinilisel näidustusel tuleb kontrollida kilpnäärme funktsiooni.

##### Bradükardia

Patsientidel, kellel pole anamneesis südameprobleeme, võib lanreotiid vähendada südame löögisagedust, mis ei pruugi kujuneda bradükardiaks. Patsientidel, kes kannatavad eelnevalt südame probleemide all, võib tekkida siinusbradükardia. Ettevaatusega tuleb suhtuda bradükardiaga patsientidel ravi alustamisse lanreotiidiga (vt lõik 4.5).

Mõnedel patsientidel, kes saavad ravi lanreotiidiga gastroenteropankreatiliste neuroendokriinsete kasvaja raviks, on täheldatud pankrease eksokriinset puudulikkust. Pankrease eksokriinse puudulikkuse sümptomiteks võivad olla steatorröa, kõhulahtisus, kõhupuhitus ja kehakaalu langus. Sümptomaatilistel patsientidel on näidustatud jälgimine ja ravi vastavalt pankrease eksokriinse puudulikkuse kliinilistele juhistele.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Sõltuvalt lanreotiidi farmakoloogilistest omadustest seedetraktile võib koos lanreotiidiga manustamisel väheneda teiste ravimite, kaasaarvatud tsüklosporiini imendumine. Koos tsüklosporiiniga kasutamisel võib lanreotiid vähendada tsüklosporiini suhtelist biosaadavust ja seetõttu on vajalik tsüklosporiini annuse reguleerimine, et saavutada vajalikku ravitaset.

Koostoimed ravimitega, mis seonduvad väga tugevalt plasmavalkudega on ebatõenäolised võrrelduna lanreotiidi mõõduka plasmavalkudega seondumisega.

Mõningate publitseeritud andmete kohaselt on somatostatiini analoogide ja bromokriptiini koos manustamisel võimalik bromokriptiini biosaadavuse suurenemine.

Bradükardiat tekitavate ravimitega (näiteks beetablokaatorid) koos manustamisel võib lanreotiid võimendada bradükardiat tekitavate ravimite toimet. Niisuguse koosravi puhul on vajalik annuste reguleerimine.

Mõningate publitseeritud andmete kohaselt võivad somatostatiini analoogid vähendada tsütokroom P450 ensüümide poolt metaboliseeritavate ainete kliirensit, mis võib olla põhjustatud kasvuhormooni pärssimisest. Kuna seda toimet ei saa lanreotiidi puhul välistada, siis teisi ravimeid, mis metaboliseeritakse peamiselt CYP3A4 poolt ja millel on madal terapeutiline indeks (näiteks kinidiin, terfenadiin) tuleb kasutada ettevaatusega.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Andmed lanreotiidi kasutamise kohta rasedatel naistel (vähem kui 300 rasedusjuhtu) on piiratud. Loomkatsetes on täheldatud reproduktsioonitoksilisust, kuid puuduvad tõendid teratogeensete toimete kohta (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimesele ei ole teada.

Ettevaatusabinõuna on soovitatav raseduse ajal lanreotiidi kasutamist vältida.

### Imetamine

Pole teada, kas lanreotiid imendub rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Somatuline Autogel'i ei tohi imetamise ajal kasutada.

### Fertiilsus

Suurte annuste kasutamisel, võrrelduna inimestel kasutatavate raviannustega, täheldati emastel rottidel fertiilsuse vähenemist kasvuhormooni sekretsiooni inhibeerimise tõttu.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Somatuline Autogel avaldab vähest kuni mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Uuringuid autojuhtimise ja masinate käsitlemise võime kohta ei ole teostatud. Kõrvaltoimena võib tekkida peapööritus. Siiski on Somatuline Autogel'i kasutamisel teatatud peapöörituse tekkest (vt lõik 4.8). Kui see tekib, ei tohi patsient ravi ajal juhtida autot ja käsitseda masinaid.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõrvaltoimed, mis ilmsid lanreotiidi kasutamise käigus akromegaalia ja GEP-NET-i patsientidel, on loetletud organsüsteemide kaupa allolevas tabelis järgmise esinemissagedusega: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed lanreotiidiga ravimisel on seedetrakti kõrvaltoimed (kõhulahtisus ja kõhuvalu, tavaliselt kerge või mõõdukas ja mööduv), sapikivitõbi (sageli asümptomaatiline) ja kõrvaltoimed süstekohas (valu, mügarikud ja süstekoha paksenemine).

Kõrvaltoimed on sarnased kõikide teiste näidustuste puhul esinenutega:

Organsüsteem	Väga sage ( $\geq 1/10$ )	sage ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Turuletulekujärgselt esinenud (sagedus teadmata)
<i>Ainevahetus -ja toitumishäired</i>		Hüpopglükeemia, vähenenud söögiisu**, suhkurtõbi, hüperglükeemia		
<i>Psühhiaatrilised häired</i>			Unetus*	
<i>Närvisüsteemi häired</i>		Peapööritus, peavalu, letargia**		
<i>Südame häired</i>		Siinusbradükardia*		
<i>Vaskulaarsed häired</i>			Kuumahood*	
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhulahtisus, vedel iste*, kõhuvalu	Iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, puhitus, täiskõhutunne, kõhuvaevused*, düspepsia, steatorröa**	Helenenud väljaheide*	Pankrease eksokriinne puudulikkus, pankreatiit

<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Kolelitiaas	Sapiteede laienemine*		Koletsüstiit, kolangiit
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>		Lihaste ja luustiku valu**, müalgia**		
<i>Naha nahaaluskoe kahjustused</i>		Alopeetsia, hüpotrihhoos*		
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>		Asteenia, väsimus, süstekoha reaktsioonid (valu, süstekoha tihenemine, süstekoha naha paksenemine, mügarikud, sügelus)		Süstekoha abstsess
<i>Uuringud</i>		ALAT suurenenud*, ASAT ebanormaalne*, ALAT ebanormaalne*, vere bilirubiini tase tõusnud*, vere glükoositase suurenenud*, glükeeritud hemoglobiin suurenenud*, kehakaalu vähenemine, pankrease ensüümid vähenenud**	ASAT suurenenud*, vere aluseline fosfataas suurenenud*, vere bilirubiin ebanormaalne*, vere naatriumisisalduse vähenemine*	
<i>Immuunsüsteemi häired</i>				Allergilised reaktsioonid (kaasaarvatud angioödeem, anafülaksia, ülitundlikkus)

\* põhineb akromegaaliaga patsientide uuringuvalimil

\*\* põhineb GEP-NET-i patsientide uuringuvalimil

#### **Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine**

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Kui on tegemist üleannustamisega, tuleb rakendada sümptomaatilist ravi.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

## 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Hüpofüüsi ja hüpotalamuse hormoonid ja nende analoogid, somatostatiin ja selle analoogid; ATC-kood: H01CB03.

### Toimemehhanism

Lanreotiid on loodusliku somatotropiini oktapeptiidanaloo. Nagu looduslik somatostatiin, pidurdab lanreotiid mitmete endokriinsete, neuroendokriinsete, eksokriinsete ja parakriinsete peptiidide sekretsiooni. Sellel on suur afiinsus inimese somatostatiini (SSTR) 2 ja 5 retseptoritele ja vähene seonduvusaktiivsus inimese SSTR 1, 3, ja 4 retseptorite suhtes. Aktiivsus inimese SSTR 2 ja 5 retseptorite suhtes on arvatavalt peamine mehhanism, mis vastutab kasvuhormooni inhibeerimise eest. Lanreotiid on aktiivsem ja pikema toimekestusega kui kehaomane somatostatiin.

Lanreotiidi inhibeeriv toime gastriini eksokriinsele sekretsioonile, seede- ja rakuhormoonidele ja raku proliferatsiooni mehhanismidele annab võimaluse selle kasutamiseks endokriinsete seedetrakti kasvujate raviks, eriti kartsinoidide korral.

Lanreotiid vähendab ka kromogranin A sisaldust vereplasmas, 5-HIAA (5-hüdroksüindoolatseethape) taset uriinis ja kasvajakomarkeri taset GEP-NET-i patsientidel. Lanreotiid pärssib märgatavalt söögijärgse sekretsiooni tõusu mesenteriaalses ja portaalveeni veres.

Lanreotiid vähendab märkimisväärselt prostaglandiin E1-stimuleeritud tühisoolle vee, naatriumi, kaaliumi ja kloriidide sekretsiooni. Lanreotiid vähendab akromegaalia korral prolaktiini taset pikaajalisel ravil.

Akromegaaliaga patsientidel võib lanreotiid vähendada kasvajakoe mahtu.

Avatud uuringus, eelnevalt mitte-ravitud akromegaaliaga 90-le patsiendile, kellel diagnoositi ajuripatsi makroadenoom, manustati Somatuline Autogel 120 mg-i iga 28 päeva järel 48 nädala jooksul. Kuigi ei saavutatud kliiniliselt olulist ravivastuse määra, ilmnes 48. nädalaks kasvaja mahu vähenemine  $\geq 20\%$  63%-l patsientidest (95% CI: 52%-73%). 48-ndaks nädalaks oli kasvaja vähenemine keskmiselt 26,8%, kasvuhormooni tase oli alla 2,5 mikrogrammi/l 77,8% -l patsientidest ja IGF-1 tase normaliseerunud 50% -l patsientidest. Normaliseerunud IGF-1 tase kombineerituna kasvuhormooni tasemega alla 2,5 mikrogrammi/l oli 43,5% -l patsientidest. Enamusel patsientidest teatati akromegaalia sümptomite, nagu peavalu (37,8%), väsimus (56,5%), ülemäärane higistamine (66,1%), artralgia (59,7%) ja pehmete kudede turse (66,1%), ilmset leevenemisest. Nii kiiret kui ka püsivat kasvaja mahu vähenemist ning kasvuhormooni ja IGF-1 tasemete vähenemist täheldati alates 12.-ndast ravinädalast. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellele oleks tulnud teha kirurgilist ravi või radioterapiat kliinilise uuringu ajal.

96-nädalases, III faasi kindla pikkusega, randomiseeritud topeltpimedas, mitmekeskuselises, platseebo-kontrolliga uuringus gastroenteropankreatiliste neuroendokriinsete kasvujatega patsientidel hinnati lanreotiidi antiproliferatiivset toimet.

Patsiendid randomiseeriti 1:1-le, neile manustati kas Somatuline Autogel'i 120 mg iga 28 päeva järel (101 patsienti) või platseebot (103 patsienti). Randomiseerimisel stratifitseeriti patsiendid uuringusse sisenemisele eelneva ravi ja algtaseme progresseerumise olemasolu/puudumise järgi, hinnates kriteeriumi RECIST 1,0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) alusel 3 kuni 6 kuu pikkuse skriinimisfaasi jooksul.

Patsientidel oli metsastaseerunud ja/või lokaalselt levinud mitteopereeritav haigus, histoloogiliselt kinnitatud kõrgelt või mõõdukalt diferentseerunud kasvujaga, asukohaga eelkõige pankreases (44,6%-l patsientidest), duodeenumis, peensooles, jämesoole ülaosas, maksas (35,8%), seedekanali alaosas, jämesoole keskosast pärasooleni (6,9%) või teise/teadmata (12,7%) paiknemisega.

69%-l GEP-NET-i patsientidest oli 1. astme kasvaja (G1), defineeritud kas proliferatsiooniindeksi Ki67  $\leq 2\%$  järgi (50,5% kogu patsientide populatsioonist) või mitootilise indeksiga  $< 2$  mitoos/10 HPF (18,5% kogu patsientide populatsioonist) ning 30%-l GEP-NET-i patsientidest oli kasvaja 2. astme alumisel piiril (G2) (defineeritud Ki67 indeksi järgi  $> 2\%$  kuni  $\leq 10\%$ ). Kasvaja astet ei olnud määratud 1% -l patsientidest. Uuringusse ei lülitatud patsiente 2. astme (G2) GEP-NET-idega, kellel

oli kõrgem raku proliferatsiooni indeks (Ki 67 >10% kuni ≤ 20%) ja 3.astme (G3) GEP neuroendokriinsete kartsinoomidega patsiente (Ki 67 indeks > 20%).

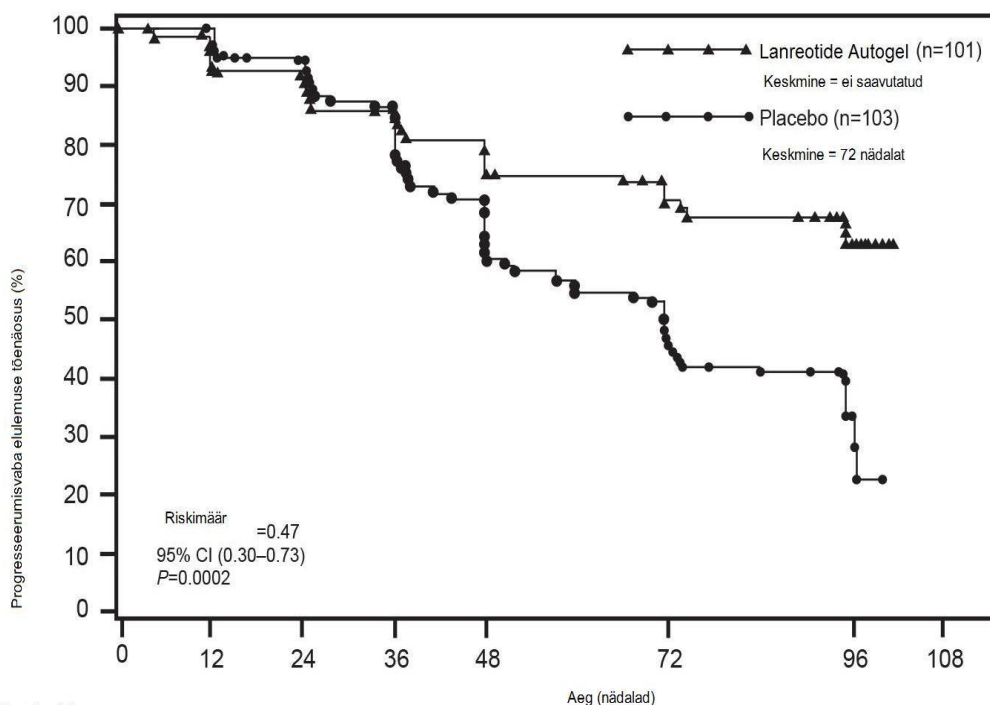
Kokkuvõtvalt oli 52,5%-l patsientidest maksa kasvajakoomus ≤10%; 14,5% patsientidest > 10% kuni ≤ 25% ning 33% -l patsientidest oli see >25%.

Esmane tulemusnäitaja oli progresseerumisvaba elulemus (PVE), mõõdetud kui aeg haiguse progresseerumiseni kriteeriumi RECIST 1,0 järgi või surm 96 nädala jooksul pärast ravi alustamist. Progressioonivaba elulemust analüüsid kasutati kesket sõltumatut progresseerumise radioloogilist hindamist.

Tabel 1: III faasi uuringu efektiivsuse tulemused

Keskmine progresseerumisvaba elulemus (nädalates)		Riskimäär (95% CI)	Progresseerumis riski või surmariski vähenemine	p-väärtus
Somatuline Autogel (n=101)	Platseebo (n=103)			
> 96 nädalat	72 nädalat (95% CI : 48,57; 96,00)	0,470 (0,304; 0,729)	53%	0,0002

Joonis 1 : Kaplan-Meier'i progresseerumisvaba elulemuse kõverad



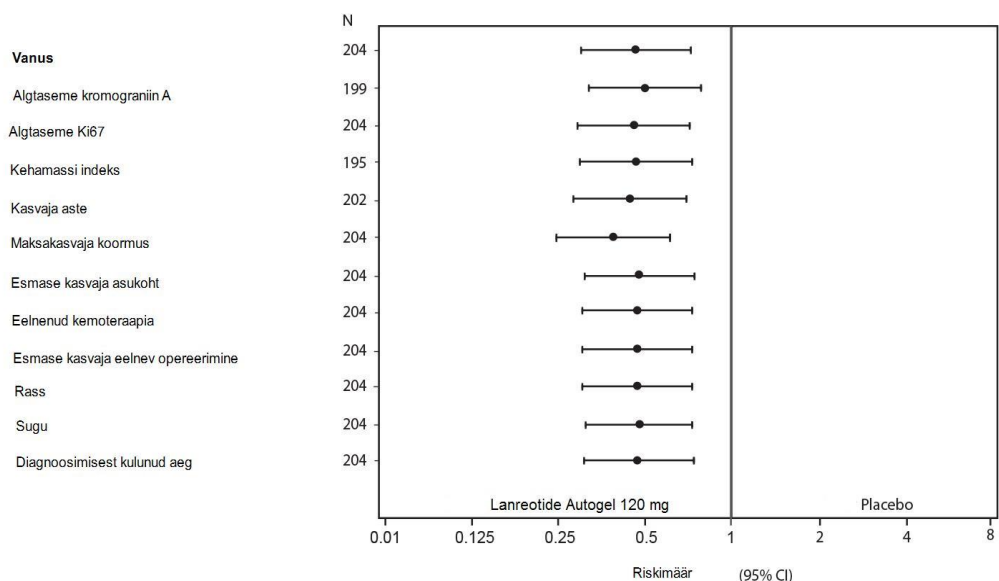
Endiselt riskipatsiendid

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

Lanreotiidi soodne toime progressiooni- või surmariski vähendamisel oli järjepidev, sõltumata esmase kasvaja paikmest, maksa kasvajakooormusest, eelnenud kemoterapiast, indeksi Ki67 algtasemest, kasvaja astmest või teistest eelnevalt kindlaksmääratud omadustest nagu näidatud joonisel 2.

Kliiniliselt olulist kasu ravil Somatuline Autogel'iga oli näha nii pankrease, duodeenumi, peensoole, jämesoole ülaosa, maksa ja teiste/teadmata paikmega kasvajatega patsientidele kui ka kogu uuringu populatsioonile. Mõnede seedekanali alaosas ja jämesoole keskosast pärasooleni paikmega kasvajatega patsientide (14 patsienti 204-st) tulemused olid selles alagrupis raskesti tõlgendatavad. Neil patsientidel ei näidanud olemasolevad andmed lanreotiidi kasulikkust.

Joonis 2 – Progresseerumisvaba elulemuse proportsionaalsete riskide analüüsi tulemused Coxi mudeli järgi



Märkus: kõik näitajad on lanreotide Autogel vs placebo. Ühismuutujate näitajad on tuletatud eraldi Cox'i mudelitest

Jätku-uuringus toimus platseebolt üleminek ravile Somatuline Autogel'iga (avatud uuring) 45,6%-l patsientidest (47 patsienti 103-st).

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Somatuline Autogel'iga läbiviidud uuringute tulemusi akromegaalia ja ajuripatsi gigantismiga lastel kõikide alarühmade kohta (vt lõik 4.2 teave lastel kasutamise kohta). Euroopa Ravimiamet on võtnud gastroenteropankreatilised neuroendokriinsed kasvajakud (välja arvatud neuroblastoom, neuroganglioblastoom, feokromotsütoom) "waivers" klassi nimekirja.

Somatostatiini analoogidel on kirjeldatud antiproliferatiivset toimet. Kliiniliselt on see lanreotiidi puhul tõestatud kasvaja stabiliseerumisega. See toime on asjakohane patsientide puhul, kellel on hästi diferentseeritud kesksõole kaugelearenenud neuroendokriinne kasvaja.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Intravenoosselt tervetele vabatahtlikele manustatud lanreotiidi imendumise kineetikat iseloomustab piiratud ekstravaskulaarne püsiva mahuga imendumine (16,1 l).

### Jaotumine

Täielik kliirens oli 23,7 L/tunnis, poolväärtusaeg 1,14 tundi ja keskmine toimeaeg 0,68 tundi.

### Eritumine



Vähem kui 5% lanreotiidist eritati uriiniga ja vähem kui 0,5% mittemuundunud roojaga, viidates mõningasele eritusele sapiga.

#### Farmakodünaamilised toimed

Pärast ühekordset Somatuline Autogel 60, 90 ja 120 mg nahaalust manustamist tervetele vabatahtlikele oli toime maksimum plasmas 4.25, 8.39 ja 6.79 ng/ml. Need C<sub>max</sub> väärtused saavutati esimese päeva jooksul pärast manustamist vastavalt 8, 12 ja 7 tunni pärast (keskmiselt). Järgnes aeglane kontsentratsiooni vähenemine, poolväärtusaeg vastavalt 23,3, 27,4 ja 30,1 päeva ja 4 nädalat pärast manustamist oli kontsentratsioon veres vastavalt 0,9; 1,11 ja 1,69 ng/ml. Absoluutne biosaadavus oli 73,4, 69 ja 78,4%.

Pärast ühekordset Somatuline Autogel 60, 90 ja 120 mg nahaalust manustamist akromegaaliaga patsientidele oli toime maksimum plasmas vastavalt 1,6; 3,5 ja 3,1 ng/ml. Need C<sub>max</sub> väärtused saavutati esimese päeva jooksul pärast manustamist vastavalt 6,6 ja 24 tunni pärast (keskmiselt). Järgnes aeglane kontsentratsiooni vähenemine ja 4 nädalat pärast manustamist olid kontsentratsioonid veres vastavalt 0,7; 1,0 ja 1,4 ng/ml.

Püsiv lanreotiidi kontsentratsioon veres saavutati keskmiselt pärast nelja süstet iga 4 nädala tagant. Pärast korduvate annuste manustamist iga 4 nädala tagant olid C<sub>max</sub> püsivad tasemed vastavalt 3,8; 5,7 ja 7,7 ng/ml. Keskmise C<sub>min</sub> näitajad vastavalt 1,8; 2,5 ja 3,8 ng/ml. Maksimaalne fluktuatsioon oli 81 kuni 108%.

Pärast nahasisest 60 mg, 90 mg ja 120 mg lanreotiidi manustamist akromegaaliaga patsientidele täheldati lanreotiidi vabanemisel farmakokineetiliselt lineaarset profiili.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis 290 GEP-NET-i patsiendil, kellele manustati Somatuline Autogel'i 120 mg, oli näha lanreotiidi esialgset kiiret vabanemist, keskmise C<sub>max</sub> väärtusega 7,49 ± 7,58 ng/ml, mis saavutati esimese päeva jooksul pärast ühekordset süstet. Püsivad kontsentratsioonid saavutati pärast Somatuline Autogel'i 120 mg 5 süstet iga 28 päeva tagant ja need püsisid kuni viimase hindamiseni (kuni 96 nädalat pärast esimest süstet). Püsikontsentratsiooni korral oli keskmine C<sub>max</sub> väärtus 13,9 ± 7,44 ng/ml ja keskmine minimaalne kontsentratsioon seerumis 6,56 ± 1,99 ng/ml. Keskmine lõppfaasi poolväärtusaeg oli 49,8 ± 28,0 päeva.

#### Neeru-/maksakahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidel vähenes lanreotiidi kliirens veres 2 korda, vastavalt poolväärtusaja ja AUC suurenemisega. Keskmise ja raske maksakahjustusega patsientidel vähenes kliirens 30%.

Jaotuse maht ja keskmine toimeaeg suurenes kõikides maksakahjustuse staadiumites patsientidel.

GEP-NET-i patsientide populatsiooni farmakokineetika analüüs ei näidanud lanreotiidi mõju kliirensile, kaasaarvatud need Somatuline Autogel'iga ravitud 165 patsienti, kellel oli kerge ja mõõdukas neerukahjustus (vastavalt 106 ja 59). Raske neerukahjustusega GEP-NET-i patsiente ei uuritud. Maksakahjustusega GEP-NET-i patsiente (Child-Pugh skoor) ei uuritud.

Maksa- ja/või neerukahjustusega patsientidel pole vajadust reguleerida algannust, kuna lanreotiidi kontsentratsioonid veres on oodatult samad kui ohutud kontsentratsioonid veres tervetel vabatahtlikel.

#### Kasutamine eakatel patsientidel

Eakatel patsientidel täheldati võrreldes tervete vabatahtlikega poolväärtusaja ja keskmise toimeaja suurenemist. Eakatel patsientidel pole vajadust reguleerida algannust, kuna lanreotiidi kontsentratsioonid veres on oodatult samad kui ohutud kontsentratsioonid veres tervetel vabatahtlikel.

GEP-NET-i patsientide populatsiooni farmakokineetika analüüsis, mis hõlmas 122 eakat patsienti vanuses 65 kuni 85 aastat, ei täheldatud vanuse mõju kliirensile ega jaotuse mahule.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid annustes, mis ületasid inimeste maksimaalset annust, mis tähendab, et selle tähtsus kliinilises praktikas on ebaoluline.

Kartsinogeensuse uuringutes rottidel ja hiirtel ei täheldatud süsteemseid neoplastilisi muutusi, kui loomadele manustati lanreotiidi inimeste raviannustega võrdses annustes.

Nahaaluste kasvajate suurenenud esinemissagedust täheldati süstekohtades tõenäoliselt suurte igapäevaste annuste süstimise tagajärjel võrreldes üks kord kuus süstetega inimestel. Seega pole need andmed kliiniliselt relevantsete.

*In vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse standardtestides ei ole lanreotiidil genotoksilist toimet.

Lanreotiid ei avaldanud teratogeenset toimet rottidele ja küülikutele. Rottidel (suurenenud pesastumiseelne kaotus) ja küülikutel (suurenenud pesastumisjärgne kaotus) täheldati embrüo-/lootetoksilisust. Reproduktiivuuringud tiinetel rottidel, kellele manustati subkutaanse süstena 30 mg/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel (5-kordne inimese annus võrrelduna kehapiindala suhtes), näitasid embrüo/loote elulemuse vähenemist.

Uuringud tiinetel küülikutel, kellele manustati subkutaanse süstena 0,45 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas (2-kordne inimese terapeutiline annus maksimaalse 120 mg annuse manustamisel võrrelduna suhtelise kehapiindala suhtes), näitasid loote elulemuse vähenemist ja loote skeleti/pehmetekude väärarenguid.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Süstevesi.

Jää-äädikhape (pH reguleerimiseks).

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Manustada kohe pärast esmakordset lamineeritud välispakendi avamist.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C kuni 8°C). Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast külmkapist väljavõtmist võib avamata kotis oleva ravimi panna tagasi külmkappi (külmkapist väljavõtmiste-tagasipanekute arv ei ületa kolme korda) jätkuvaks säilitamiseks ja edaspidiseks kasutamiseks, eeldusel et ravimit on hoiustatud mitte kauem kui 72 tundi temperatuuril kuni 40°C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Somatuline Autogel on müügil automaatse ohutussüsteemiga süstlis (polüpropüleenist); ohutussüsteem koosneb kolvi piirajast (bromobutüülkummist) ja nõelast (roostevabast terasest), mis on kaetud plastikust korgiga.

Iga kasutusvalmis süstel on pakendatud plastikust ümbrisesse ja pakitud lamineeritud kotti ja pappkarpi.

Karbis on üks 0,5 ml süstel, mille külge on kinnitatud nõel (1.2 mm x 20 mm).

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks.**

Lahus süstlis on kasutusvalmis.

Koheseks kasutamiseks pärast pakendi avamist.

On tähtis, et süst tehakse täpselt pakendi infolehes oleva kasutusjuhendi järgi.

Mitte kasutada, kui lamineeritud kott on kahjustatud või avatud.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Ipsen Pharma

65, quai Georges Gorse,

92100 Boulogne - Billancourt

Cedex, Prantsusmaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Somatuline Autogel 60 mg: 442604

Somatuline Autogel 90 mg: 442504

Somatuline Autogel 120 mg: 442704

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/ MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.04.2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22.05.2009

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

September 2023