

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Myrelez 60 mg süstelahus süstlis  
Myrelez 90 mg süstelahus süstlis  
Myrelez 120 mg süstelahus süstlis

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

60 mg, 90 mg või 120 mg lanreotiidi (atsetaadina).

Üks süstel sisaldab üleküllastatud lanreotiidatsetaadi lahust, mis vastab 0,246 mg lanreotiidile 1 mg lahuse kohta, mis tagab süstelahuses lanreotiidi annuseks vastavalt 60 mg, 90 mg ja 120 mg.

INN. *Lanreotidum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis.

Valge kuni kahvatukollane pooltahke mass, mis ei sisalda võõrosakesi .

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Myrelez on näidustatud:

- akromegaalia ravi patsientidel, kellel kasvuhormooni ja/või insuliinisarnase kasvufaktori 1 väärtused jäävad pärast kirurgilist ravi ja/või kiiritusravi normiväliseks või patsientidele, kes muul juhul vajavad medikamentooset ravi;
- seedetrakti ülaosa, pankrease või teadmata lokaliseerimisega (väljastatud seedetrakti alaosa) 1. astme ning 2. astme diferentseerumisega (Ki67 kuni 10%) gastroenteropankreatiliste neuroendokriintuumorite (GEP-NET) ravi mitteopereeritava, lokaalselt levinud või metastaseerunud haigusega täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1);
- neuroendokriintuumorite (eriti kartsinoidid) sümptomite ravi.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

#### **Akromegaalia**

Soovitav algannus on 60...120 mg, mida manustatakse iga 28 päeva järel.

Annust võib muuta vastavalt patsiendi ravivastusele (hinnates sümptomeid ja/või biokeemilist toimet) või patsiendi võimalike kogemuste põhjal teiste somatostatiinidega.

Näiteks patsientidel, keda on eelnevalt ravitud 30 mg lanreotiidiga iga 14 päeva järel, peab Myrelez'i algannus olema 60 mg iga 28 päeva järel ning patsientidel, keda on eelnevalt ravitud 30 mg lanreotiidiga iga 10 päeva järel, peab Myrelez'i algannus olema 90 mg iga 28 päeva järel.

Annus tuleb valida individuaalselt, olenevalt patsiendi ravivastusest (lähtudes sümptomite leevenemisest ja/või GH ja/või IGF-1 kontsentratsiooni vähenemisest).

Patsientidel, kelle kliinilised sümptomid ja biokeemilised parameetrid ei allu piisavalt ravile võib Myrelez'i annust suurendada kuni maksimaalse annuseni 120 mg iga 28 päeva järel.

Kui haigus on täielikult kontrolli all (s.t GH kontsentratsioon alla 1 ng/ml, IGF-1 kontsentratsioon normaliseerunud ja/või sümptomid kadunud), võib annust vähendada.

Patsiente, kelle haigus allub hästi ravile somatostatiini analoogiga, võib alternatiivselt ravida Myrelez'iga annuses 120 mg iga 42...56 päeva (6...8 nädala) järel.

Kõigil patsientidel tuleb regulaarselt jälgida sümptomeid ning GH ja IGF-1 kontsentratsioone.

**Seedetrakti ülaosa, pankrease või teadmata etioloogiaga (välistatud seedetrakti alaosa) 1. astme ning 2. astme diferentseerumisega (Ki67-indeks kuni 10%) gastroenteropankreatiliste neuroendokriintuumorite ravi mitteopereeritava, lokaalselt levinud või metastaseerunud haigusega täiskasvanud patsientidel**

Soovitav algannus on üks Myrelez'i süste annuses 120 mg iga 28 päeva järel. Ravi Myrelez'iga tuleb jätkata seni, kuni see on kasvaja kontrolli all hoidmiseks vajalik.

#### **Neuroendokriintuumoritega seotud sümptomite ravi**

Soovitav algannus on 60...120 mg, mida manustatakse iga 28 päeva järel.

Annuse kohandamisel tuleb lähtuda sümptomite leevenemise määra.

#### *Neeru- ja/või maksakahjustus*

Kuna lanreotiidi terapeutiline vahemik on suur, ei ole neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

#### *Eakad patsiendid*

Kuna lanreotiidi terapeutiline vahemik on suur, ei ole eakatel patsientidel vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

#### *Lapsed*

Myrelez'i ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel, kuna ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta ei ole piisavalt andmeid.

#### Manustamisviis

Myrelez'i manustatakse sügava subkutaanse süstena tuharalihase või reie ülemisse välimisse piirkonda

Patsiendid, kes saavad kindlat Myrelez'i annust, võivad pärast asjakohast koolitust ise ravimit manustada või lasta seda teha vastava koolitusega isikul. Isesüstimise korral tuleb süst teha reie välimisse ülaossa.

Isesüstimist või koolitatud isikul süstimist lubava otsuse langetab tervishoiutöötaja.

Olenemata süstekohast ei tohi nahka volti suruda ja nõel tuleb sisestada kiiresti ja kogupikkuses, nahapinnaga ristisuunas.

Süstida tuleb vaheldumisi paremale ja vasakule poole.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus lanreotiidi, somatostatiini või analoogiliste peptiidide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

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

Lanreotiid võib vähendada sapipõie liikuvust ja põhjustada seeläbi sapikivide moodustumist. Seetõttu tuleb patsiente korrapäraselt jälgida. Lanreotiidi võtnud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud sapikividest, mis on põhjustanud tüsistuste, sh koletsüstiidi, kolangiidi, pankreatiidi teket ja vajanud sapipõie eemaldamist. Kolelitaasi tüsistuste kahtluse korral tuleb lanreotiidi kasutamine lõpetada ja alustada asjakohast ravi.

Loomade ja inimestega tehtud farmakoloogilised uuringud on näidanud, et sarnaselt somatostatiini ja muude somatostatiini analoogidega inhibeerib ka lanreotiid insuliini ja glükagooni sekretsiooni. Seega võib lanreotiidiga ravitaval patsientidel tekkida hüpoglükeemia või hüperglükeemia. Lanreotiidiga ravi alustamisel või annuse muutmisel tuleb jälgida Vere glükoosisisaldust ja mis tahes diabeediravimite annuseid vastavalt kohandada.

Akromegaaliaga patsientidel on lanreotiidiga ravi ajal täheldatud kilpnäärme funktsiooni vähest aeglustumist, ehkki kliinilist hüpotüreoidismi esineb harva (< 1%). Kilpnäärme funktsiooni tuleb kontrollida, kui see on kliiniliselt näidustatud.

Patsientidel, kellel ei ole probleeme südamega, võib lanreotiid aeglustada südametööd, samas ei pruugi see ilmentingimata bradükardiat põhjustada. Patsientidel, kes põevad enne lanreotiidi kasutamist südamehaigusi, võib tekkida siinusbradükardia. Bradükardiaga patsientidel tuleb lanreotiidiga ravi alustamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

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

Lanreotiidi farmakoloogilised toimed seedetraktile võivad vähendada koosmanustatavate ravimite, sh tsüklosporiini imendumist soolestikus. Tsüklosporiini samaaegne manustamine koos lanreotiidiga võib vähendada tsüklosporiini suhtelist biosaadavust, mistõttu tuleb nõutava terapeutilise kontsentratsiooni tagamiseks kohandada tsüklosporiini annust.

Koostoimed ulatuslikult plasmavalkudega seonduvate ravimitega ei ole tõenäolised, kuna lanreotiid seondub plasmavalkudega mõõdukal määral.

Kirjanduses avaldatud piiratud andmed viitavad, et somatostatiini analoogide samaaegne manustamine koos bromokriptiiniga võib suurendada bromokriptiini saadavust.

Samaaegne manustamine koos bradükardiat indutseerivate ravimitega (nt beetablokaatorid) võib toimida aditiivselt lanreotiidist põhjustatud vähesele südamerütmi aeglustumisele. Vajalikuks võib osutuda selliste koosmanustatavate ravimite annuste kohandamine.

Kirjanduses avaldatud piiratud andmed viitavad, et somatostatiini analoogid võivad vähendada tsütokroom P450 ensüümide vahendusel metaboliseeritavate ühendite metaboolset kliirensit, mis võib olla tingitud kasvuhormooni supressioonist. Kuna lanreotiidi puhul ei ole sellist toimet võimalik välistada, tuleb ravimeid, mis metaboliseeruvad peamiselt CYP3A4 vahendusel ja mille terapeutiline vahemik on väike (nt kinidiin, terfenadiin), manustada ettevaatusega.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Loomkatsetes ei ole lanreotiidil täheldatud teratogeenset toimet organogeneesi perioodil.

Piiratud arvu rasedate kohta olemasolevad andmed ei viita lanreotiidi kahjulikule toimele rasedusele ega loote/vastsündinu tervisele. Muud asjakohased epidemioloogilised andmed seni puuduvad.

Kuna loomkatsete tulemused ei ole alati üksiheses vastavuses inimestel kasutamisega, võib lanreotiidi manustada rasedatele ainult otsese vajaduse korral.

### Imetamine

Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima.

Kuna paljud ravimid erituvad rinnapiima, tuleb imetamise ajal manustada lanreotiidi ettevaatusega.

### Fertiilsus

Inimese raviannustest suuremate annuste kasutamisest tingitud GH sekretsiooni inhibeerimine põhjustas emastel rottidel fertiilsuse vähenemist.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Myrelez mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Samas on seoses Myrelez'i kasutamisega teatatud peeringlusest (vt lõik 4.8). Sel juhul ei tohi patsient autot juhtida ega masinatega töötada.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed akromegaalia ja GEP-NET-idega patsientidel, keda raviti lanreotiidiga, on loetletud vastavate organsüsteemide kaupa ning vastavalt järgmistele klassifikatsioonidele:

väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ).

Lanreotiidiga ravimise järgselt kõige suurema tõenäosusega oodatavad kõrvaltoimed on seedetrakti häired (kõige sagedamini teatatakse kõhulahtisusest ja kõhuvalust, mis on üldjuhul kerge või mõõdukas ja mööduv), kolelitiaasist (tihti asümptomaatiline) ja reaktsioonidest süstekohas (valu, sõlmed ja kõvastumine).

Kõrvaltoimete profiil on kõigi näidustuste lõikes sarnane.

| Organsüsteemi klass                     | Väga sage ( $\geq 1/10$ ) | Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )                           | Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$ ) | Turuletulekujärgse ohutuse kogemus (esinemissagedus teadmata) |
|---|---------------------------|---|--|---|
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b> |                           |   |  | abstsess süstekohas   |
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>   |                           | hüpoglükeemia, söögiisu vähenemine**, hüperglükeemia, diabeet |  |   |
| <b>Psühhiaatrilised häired</b>          |                           |   | unetus*                                    |   |
| <b>Närvisüsteemi häired</b>             |                           | peeringlus, peavalu, letargia**                               |  |   |

| <b>Organsüsteemi klass</b>                           | <b>Väga sage (≥ 1/10)</b>                 | <b>Sage (≥ 1/100 kuni &lt; 1/10)</b>   | <b>Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni &lt; 1/100)</b>  | <b>Turuletulekujärgse ohutuse kogemus (esinemissagedus teadmata)</b> |
|--|---|--|--|--|
| <b>Südame häired</b>                                 |   | siinusbradükardia*   |  |  |
| <b>Vaskulaarsed häired</b>                           |   |  | kuumahood*   |  |
| <b>Seedetrakti häired</b>                            | kõhulahtisus, vedel väljaheide*, kõhuvalu | iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhupuhitus, pingetunne kõhus, ebamugavustunne kõhus, düspepsia, steatorröa**   | väljaheite värvimuutus*  | pankreatiit  |
| <b>Maksa ja sapiteede häired</b>                     | kolelitiias                               | sapiteede laienemine*  |  | koletsüstiit, kolangiit  |
| <b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>      |   | lihaste ja luustiku valu**, müalgia**  |  |  |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>               |   | alopeetsia, hüpotrihoos*   |  |  |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b> |   | asteenia, väsimus, reaktsioonid süstekohas (valu, mass, kõvastumine, sõlmed, kihelus)  |  |  |
| <b>Uuringud</b>                                      |   | ALAT-i aktiivsuse suurenemine*, ASAT-i kõrvalekalded*, ALAT-i kõrvalekalded*, bilirubiinisisalduse suurenemine veres*, glükoosisisalduse suurenemine veres*, glükosüülitud hemoglobiini sisalduse suurenemine*, kehakaalu vähenemine, pankrease ensüümide vähenemine** | ASAT-i aktiivsuse suurenemine*, aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine veres*, kõrvalekalded vere bilirubiinisisalduses*, naatriumisisalduse vähenemine veres* |  |
| <b>Immuunsüsteemi häired</b>                         |   |  |  | allergilised reaktsioonid (sh angioödem, anafülaksia, ülitundlikkus) |

\* andmed tuginevad akromegaaliaga patsientidega tehtud koanduuringutel

\*\* andmed tuginevad GEP-NET-idega patsientidega tehtud koanduuringutel

#### 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

Üleannustamise korral on ravi sümptomaatiline.

### 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

#### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hüpofüüsi ja hüpotalamuse hormoonid ja nende analoogid, somatostatiin ja selle analoogid, ATC-kood: H01CB03

Lanreotiid on loodusliku somatostatiini oktapeptiidanalooq. Sarnaselt somatostatiiniga inhibeerib lanreotiid erinevaid endokriinseid-, neuroendokriinseid-, eksokriinseid- ja parakriinseid funktsioone. Lanreotiidil on suur afiinsus inimese somatostatiini retseptorite (*somatostatin receptors*, SSTR) 2 ja 5 suhtes ning vähenenud seonduvusaafiinsus inimese SSTR 1, 3 ja 4 suhtes. Lanreotiid on aktiivsem kui looduslik somatostatiin ja selle toime kestus on pikaajalisem.

Sarnaselt somatostatiiniga on ka lanreotiidil üldine eksokriinse sekretsiooni vastane toime. Ravim inhibeerib motiliini, gastroinhibeeriva peptiidi ja pankrease polüpeptiidi basaalsekretsiooni, kuid sel puudub oluline toime tühja kõhu sekretiini või gastriini sekretsioonile. Lisaks vähendab ravim kromograniin A plasmasisaldust ja 5-hüdroksüindoolatseethappe (5-HIAA) sisaldust kuseteedes neil GEP-NET-idega patsientidel, kellel on nimetatud kasvajamarkerite sisaldus suurenenud. Lanreotiid inhibeerib oluliselt söögikorrast indutseeritud verevoolu suurenemist ülemises mesenteriaalarteris ja värataveenides. Lanreotiid vähendab oluliselt prostaglandiin E1 stimuleeritud vee, naatriumi, kaaliumi ja kloriidide sekretsiooni tühisooles. Lanreotiid vähendab prolaktiinisaldust patsientidel, kelle akromegaaliat on pikaajaliselt ravitud.

Avatud uuringus manustati 90-le varem ravimata akromegaaliaga patsiendile, kellel diagnoositi ajuripatsi makroadenoom, 120 mg lanreotiidi iga 28 päeva järel; ravi kestis 48 nädalat. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel võis uuringuperioodi jooksul vajalikuks osutada ajuripatsi operatsioon või kiiritusravi.

Kasvaja mahu vähenemine  $\geq 20\%$  ilmnes 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 väsimus, ülemäärane higistamine, artralgia ja pehmete kudede turse, ilmest leevenemisest. Nii kiiret kui ka püsivat kasvaja mahu vähenemist ning kasvuhormooni ja IGF-1 tasemete vähenemist täheldati alates 12.-ndast ravinädalast.

Gastroenteropankreatiliste neuroendokriintuumoritega patsientidega tehti lanreotiidi antiproliferatiivse toime hindamiseks kindlaksmääratud kestusega 96-nädalane randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline platseeboga kontrollitud III faasi uuring.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 1 : 1 saama iga 28 päeva järel lanreotiidi 120 mg (n = 101) või platseebot (n = 103). Randomiseerimine stratifitseeriti uuringule eelnenud ravide ja progressiooni olemasolu/puudumise järgi uuringu alguses, mida hinnati 3...6 kuud kestnud skriinimisfaasi jooksul soliidtuumorite ravivastuse hindamiskriteeriumide versiooni 1.0 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST 1.0) alusel.

Patsientidel olid metastaatiline ja/või lokaalselt levinud haigus koos histoloogiliselt kinnitatud, hästi või mõõdukalt hästi diferentseeritud kasvajatega, mis paiknesid eelkõige pankreases (44,6%

patsientidest), kesksöoles (35,8%), seedetrakti alaosas (6,9%) või muus/teadmata esmases piirkonnas (12,7%).

Kuuekümmne üheksal protsendil GEP-NET-idega patsientidest oli 1. astme kasvaja (*Grade 1, G1*), mille määratluse aluseks oli kas proliferatsiooni indeks Ki67  $\leq 2\%$  (50,5% kogu patsiendipopulatsioonist) või mitootiline indeks  $< 2$  mitoosi / 10 HPF (18,5% kogu patsiendipopulatsioonist), ja 30% GEP-NET-idega patsientidest oli 2. astme (*Grade 2, G2*) alumise vahemiku (määratluse aluseks Ki67 indeks  $> 2\%$  kuni  $\leq 10\%$ ) kasvaja. Raskusastet ei saanud määrata 1% patsientidest. Uuringust jäeti välja G2 GEP-NET-idega patsiendid, kelle rakuproliferatsiooni indeks oli suurem (Ki67  $> 10\%$  kuni  $\leq 20\%$ ) ja G3 GEP neuroendokriinsed kartsinoomid ((Ki67 indeks  $> 20\%$ )).

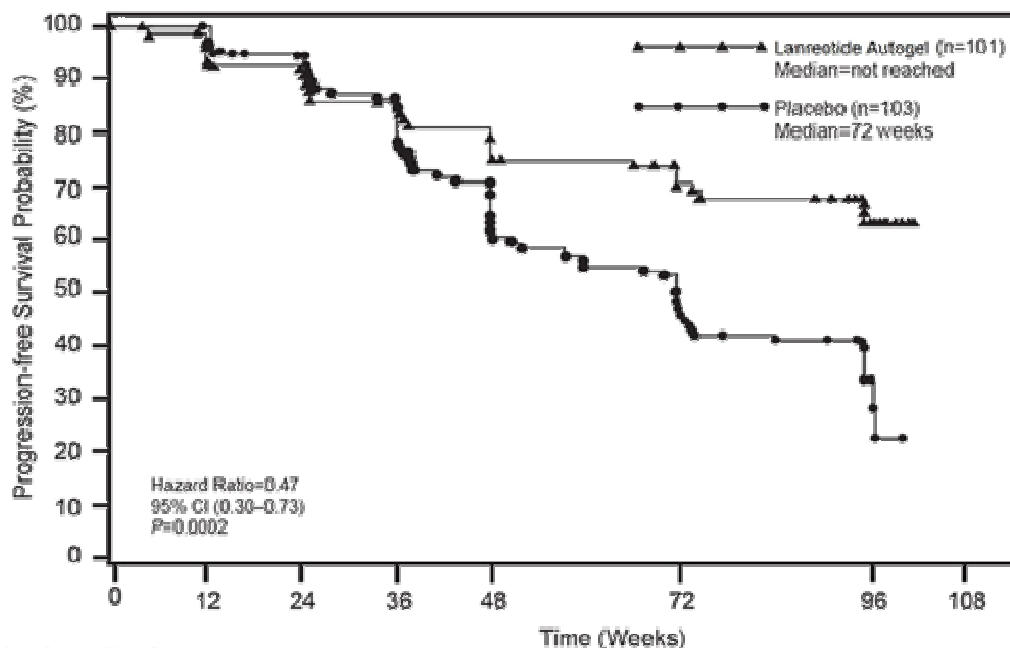
Üldkokkuvõttes oli 52,5% patsientidest maksa kasvajakoomus  $\leq 10\%$ , 14,5% oli maksa kasvajakoomus  $> 10$  kuni  $\leq 25\%$  ja 33% oli maksa kasvajakoomus  $> 25\%$ .

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elumus (*Progression-Free Survival, PFS*), mida määratleti kui aega kas haiguse progresseerumiseni RECIST 1.0 järgi või surmani 96 nädala jooksul pärast esimese ravimiannuse manustamist. PFS-i analüüsid kasutati kesket sõltumatut progresseerumise radioloogilist hindamist.

Tabel 1. III faasi uuringu efektiivsuse tulemused

| Progressioonivaba elumuse mediaan (nädalates) |                                       | Riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik) | Progressiooni või surma riski vähenemine | p-väärtus |
|---|---------------------------------------|--|--|-----------|
| Lanreotiid (n = 101)                          | Platseebo (n = 103)                   |  |  |           |
| > 96 nädalat                                  | 72,00 nädalat (95% CI : 48,57; 96,00) | 0,470 (0,304; 0,729)                     | 53%                                      | 0,0002    |

Joonis 1: Progressioonivaba elumuse Kaplani-Meieri kõverad



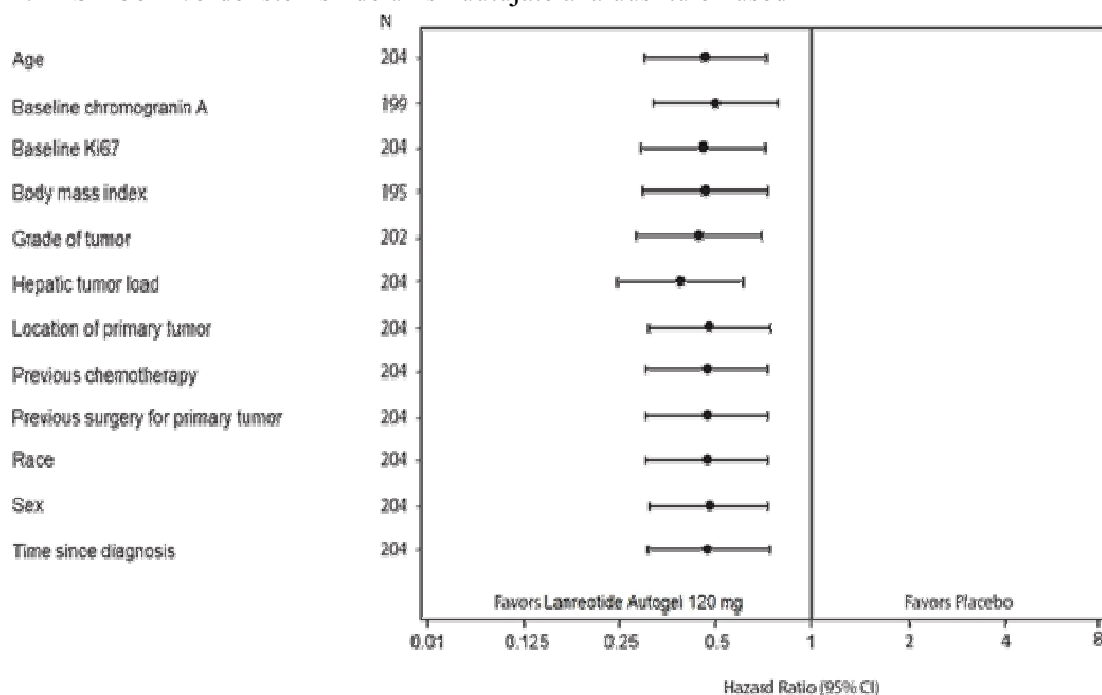
Number of subjects still at risk

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

Lanreotiidi efektiivsus progressiooni või surma riski vähendamisel oli järjepidev olenemata esmase kasvaja asukohast, maksa kasvajakoomusest, eelnevast kemoterapiast, ravieelsest Ki67-st, kasvaja raskusastmest või muudest eelmääratletud omadustest, nagu on näidatud joonisel 2.

Lanreotiidiga ravist said kliiniliselt olulist kasu nii pankrease, kesksoole ja muu/teadmata etioloogiaga kasvajatega patsiendid kui ka üldine uuringupopulatsioon. Kuna seedetrakti alaosa kasvajatega patsiente oli piiratud arvul (14/204), oli selle alarühma tulemuste tõlgendamine raskendatud. Saadaolevad andmed viitavad, et neile patsientidele lanreotiid kasulikku toimet ei avalda.

Joonis 2. PFS-i Coxi võrdeliste riskide ühismuutujate analüüsi tulemused



Note: All HRs are the relative hazard for lanreotide Autogel vs placebo. The results for covariates are derived from separate Cox PH models with terms for treatment, progression at baseline, previous therapy at entry, and the term labeled on the vertical axis.

Jätku-uuringus viidi 45,6% patsientidest (47/103) platseebolt üle lanreotiidile (avatud uuring).

## Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama lanreotiidi sisaldava originaalravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta akromegaalia ja ajuripatsi gigantismi ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2). Euroopa Ravimiamet on lisanud gastroenteropankreatilised neuroendokriintuumorid (v.a neuroblastoom, neuroganglioblastoom, fekromotsütoom) ravimirühma uuringust loobumise loendisse.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Pärast lanreotiidi intravenooset manustamist tervetele vabatahtlikele viitasid ravimile omased farmakokineetilised parameetrid piiratud ekstravaskulaarsele jaotuvusele; püsikontsentratsiooni tingimustes oli jaotusruumala 16,1 l. Kogukliirens oli 23,7 l/h, lõplik poolväärtusaeg 1,14 tundi ja keskmine viibeaeg 0,68 tundi.

Eritumist hindavates uuringutes eritus vähem kui 5% lanreotiidist uriiniga ning vähem kui 0,5% muutumatul kujul väljaheitega, viidates mõningasele eritumisele koos sapiga.

Pärast 60 mg, 90 mg ja 120 mg lanreotiidi sügavat subkutaanset manustamist tervetele vabatahtlikele suurenes lanreotiidi kontsentratsioon keskmiste maksimaalsete väärtusteni seerumis, mis olid vastavalt 4,25; 8,39 ja 6,79 ng/ml. Need  $C_{max-i}$  väärtused saavutati esimesel päeval, vastavalt 8, 12 ja 7 tunni jooksul pärast manustamist (mediaanväärtused). Pärast tippkontsentratsiooni saavutamist seerumis hakkavad kontsentratsioonid aeglaselt vähenema (kineetika esimese järgu reaktsioonide kohaselt) ning lõplikud poolväärtusajad on vastavalt 23,3; 27,4 ja 30,1 päeva. Neli nädalat pärast manustamist oli lanreotiidi keskmine sisaldus seerumis vastavalt 0,9; 1,11 ja 1,69 ng/ml. Absoluutne biosaadavus oli vastavalt 73,4; 69,0 ja 78,4%.



Pärast 60 mg, 90 mg ja 120 mg lanreotiidi sügavat subkutaanset manustamist akromegaaliaga patsientidele suurenes lanreotiidi kontsentratsioon keskmiste maksimaalsete väärtusteni seerumis, mis olid vastavalt 1,6; 3,5 ja 3,1 ng/ml. Need  $C_{\max-i}$  väärtused saavutati esimesel päeval, vastavalt 6, 6 ja 24 tunni jooksul pärast manustamist. Pärast tippkontsentratsiooni saavutamist seerumis hakkavad kontsentratsioonid aeglaselt vähenema (kineetika esimese järgu reaktsioonide kohaselt) ning 4 nädalat pärast lanreotiidi manustamist oli lanreotiidi keskmine sisaldus seerumis vastavalt 0,7; 1,0 ja 1,4 ng/ml.

Lanreotiidi püsikontsentratsioon seerumis saavutati keskketlābi pärast 4 süstet iga 4 nädala järel. Pärast korduvat manustamist iga 4 nädala järel olid keskmised  $C_{\max-i}$  väärtused püsikontsentratsiooni tingimustes 60 mg, 90 mg ja 120 mg korral vastavalt 3,8; 5,7 ja 7,7 ng/ml; keskmised  $C_{\min-i}$  väärtused olid vastavalt 1,8; 2,5 ja 3,8 ng/ml. Tippkontsentratsiooni fluktuatsiooniindeks oli mõõdukas, jäädes vahemikku 81...108%.

Akromegaaliaga patsientidel täheldati pärast 60 mg, 90 mg ja 120 mg lanreotiidi sügavat nahaalust manustamist farmakokineetiliselt lineaarset vabanemisprofiili.

Lanreotiidi väikseim sisaldus seerumis pärast 60 mg, 90 mg või 120 mg kolme sügavat subkutaanset süstet iga 28 päeva järel oli sarnane lanreotiidi väikseimate sisaldustega püsikontsentratsiooni tingimustes patsientidel, kellel oli akromegaalia ja keda oli varem ravitud intramuskulaarselt manustatud, mikroosakesi prolongeeritult vabastava 30 mg lanreotiidiga vastavalt iga 14, 10 või 7 päeva järel.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis 290 patsiendiga, kellel oli GEP-NET ja kes said 120 mg lanreotiidi, täheldati kiiret esialgset vabanemist, kusjuures esimese päeva jooksul pärast ühekordset süstet saavutatud keskmised  $C_{\max-i}$  väärtused olid  $7,49 \pm 7,58$  ng/ml. Püsikontsentratsiooni tingimused saavutati pärast viit 120 mg lanreotiidi süstet 28-päevaste intervallidega ning need väärtused püsisid kuni viimase hindamiseni (kuni 96 nädalat pärast esimest süstet). Püsikontsentratsiooni tingimustes oli keskmine  $C_{\max-i}$  väärtus  $13,9 \pm 7,44$  ng/ml ja keskmine väikseim sisaldus seerumis  $6,56 \pm 1,99$  ng/ml. Keskmine ilmne lõplik poolväärtusaeg oli  $49,8 \pm 28,0$  päeva.

#### Neeru-/maksakahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidel vähenes lanreotiidi seerumikliirens ligikaudu 2 korda, mille tagajärjel suurenes nii poolväärtusaeg kui ka AUC. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel täheldati kliirensi vähenemist (30%). Jaotusruumala ja keskmine viibeag suurenes kõigil mis tahes raskusastme maksapuudulikkusega uuritavatel.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis patsientidel, kellel oli GEP-NET ja kes said ravi lanreotiidiga (sh 106 kerge ja 59 mõõduka neerukahjustusega patsienti), ei täheldatud toimet lanreotiidi kliirensile. Raske neerufunktsiooni kahjustusega GEP-NET-idega patsiente ei uuritud.

Maksakahjustusega (Childi-Pugh<sup>4</sup> skoori alusel) GEP-NET-idega patsiente ei uuritud.

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole algannuse kohandamine vajalik, kuna nendes patsiendirühmades on oodata lanreotiidi seerumikontsentratsioone, mis jäävad kindlalt tervete osalejate poolt ohutult talutavate seerumikontsentratsioonivahemike raamesse.

#### Eakad patsiendid

Võrreldes tervete noorte uuritavatega on eakatel uuritavatel täheldatud poolväärtusaja ja keskmise viibeaja pikenemist. Eakatel patsientidel ei ole algannuse kohandamine vajalik, kuna selles patsiendirühmas on oodata lanreotiidi seerumikontsentratsioone, mis jäävad kindlalt tervete osalejate poolt ohutult talutavate seerumikontsentratsioonivahemike raamesse.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis patsientidel, kellel oli GEP-NET (sh 122 patsienti vanuses 65...85 aastat), ei täheldatud ea toimet lanreotiidi kliirensile ega jaotusruumalale.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel.

Rottide ja hiirtega tehtud kartsinogeensuse bioanalüüsis inimeste raviannustest suuremate annustega süsteemseid neoplastilisi protsesse ei täheldatud. Süsteekohtades täheldati subkutaansete tuumorite esinemissageduse suurenemist, mis on tõenäoliselt tingitud sellest, et loomadele manustati annuseid suurema sagedusega (kord ööpäevas) kui on inimestele ette nähtud (kord kuus) ning need leiud ei pruugi seetõttu olla kliiniliselt olulised.

Standardsetes *in vitro* ja *in vivo* analüüsid lanreotiidi genotoksilist potentsiaali ei tuvastatud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Süstevesi.  
Jää-äädikhape (pH reguleerimiseks)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

Pärast alumiiniumkotikese esmast avamist tuleb ravim kohe manustada.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

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

Ravimit võib külmutuskappi tagasi panna ja hilisemaks kasutamiseks säilitada (temperatuurikõikumisi võib olla kuni kolm) tingimusel, et seda on hoitud suletud kotis temperatuuril maksimaalselt 40 °C kuni 24 tundi.

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

Myrelez on saadaval süstlis (termoplastilisest elastomeerkummist kolviga polüpropüleenist süstel, mis on suletud polüpropüleenist kattega). Süstel asub plastalusel ja on suletud alumiiniumkotikesse. Süstliga on kaasas eraldi pakitud automaatne ühekordselt kasutatav turvanõel. Mõlemad vahendid on pakitud pappkarpi.

Karbis on üks 0,5 ml süstel, millega on kaasas üks turvanõel (1,2 mm x 20 mm).

Mitmikpakend koosneb 3 karbist, igas karbis on üks 0,5 ml süstel ja üks turvanõel (1,2 mm x 20 mm).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Süstlis olev süstelahus on kasutamiseks valmis.

Pärast esmast avamist tuleb ravim kohe ära kasutada. Ravim on ühekordseks kasutamiseks. Ärge kasutage ravimit, kui kotike on kahjustatud või avatud.

Ravimit tuleb tingimata süstida täpselt pakendi infolehes olevate juhiste kohaselt.

Kasutatud süstevahend tuleb visata selleks ettenähtud teravate esemete konteinerisse.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Amdipharm Limited  
3 Burlington Road  
Dublin 4  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

60 mg: 1030121  
90 mg: 1030221  
120 mg: 1030321

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.05.2021

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

mai 2021