

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Somatuline AUTOGEL, 60 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Somatuline AUTOGEL, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.
Somatuline AUTOGEL, 120 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lanreotyd 60 mg, 90 mg, 120 mg (w postaci octanu lanreotydu).

Każda fabrycznie napełniona ampułko-strzykawka zawiera przesycony roztwór octanu lanreotydu, o stężeniu odpowiadającym 0,246 mg lanreotydu w postaci zasady na 1 mg roztworu, co zapewnia rzeczywistą dawkę lanreotydu w jednej iniekcji wynoszącą odpowiednio 60 mg, 90 mg lub 120 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Biały do jasnożółtego preparat o półstałej konsystencji.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Somatuline Autogel jest przeznaczony do długotrwałego leczenia chorych na akromegalię, gdy stężenie krążącego hormonu wzrostu (GH) i (lub) insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) pozostają nieprawidłowe po operacji i (lub) radioterapii oraz u pacjentów, u których nie jest możliwe przeprowadzenie operacji chirurgicznej i (lub) zastosowanie radioterapii. Celem postępowania terapeutycznego w akromegalii jest obniżenie stężeń GH i IGF-1, i o ile jest to możliwe, doprowadzenie ich do wartości prawidłowych.

Produkt leczniczy Somatuline Autogel jest wskazany w leczeniu objawów związanych z akromegalią.

Produkt leczniczy Somatuline Autogel jest wskazany w leczeniu objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Akromegalia i guzy neuroendokrynne:

Zalecana dawka początkowa wynosi od 60 do 120 mg podawana co 28 dni.

Na przykład u pacjentów leczonych uprzednio preparatem Somatuline PR w dawce 30 mg co 14 dni, początkowa dawka preparatu Somatuline Autogel powinna wynosić 60 mg co 28 dni, u pacjentów leczonych uprzednio preparatem Somatuline PR w dawce 30 mg co 10 dni, początkowa dawka preparatu Somatuline Autogel powinna wynosić 90 mg co 28 dni, natomiast u pacjentów leczonych uprzednio preparatem Somatuline PR w dawce 30 mg co 7 dni, początkowa dawka preparatu Somatuline Autogel powinna wynosić 120 mg co 28 dni.

Następnie należy modyfikować dawkę leku w zależności od odpowiedzi pacjenta (mierzonej złagodzeniem objawów i (lub) obniżeniem stężeń GH i (lub) IGF-1).

W przypadku nie uzyskania pożądanej odpowiedzi, dawkę leku można zwiększyć.

W przypadku uzyskania odpowiedzi całkowitej (manifestującej się obniżeniem stężenia GH poniżej 1 ng/ml, normalizacją stężeń IGF-1 i (lub) ustąpieniem objawów) dawkę leku można zmniejszyć.

U pacjentów, u których analog somatostatyny zapewnia dobrą kontrolę objawów choroby, preparat Somatuline Autogel można wstrzykiwać w dawce 120 mg co 42 lub co 56 dni.

Na przykład, u pacjentów, u których uzyskano dobrą kontrolę za pomocą preparatu Somatuline Autogel w dawce 60 mg podawanej co 28 dni, można kontynuować leczenie preparatem Somatuline Autogel w dawce 120 mg podawanej co 56 dni, a u pacjentów, u których uzyskano dobrą kontrolę podając preparat Somatuline Autogel w dawce 90 mg co 28 dni, można kontynuować leczenie preparatem Somatuline Autogel w dawce 120 mg co 42 dni.

Długoterminowe monitorowanie objawów oraz stężeń GH i IGF-1 należy prowadzić zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Niewydolność nerek i (lub) wątroby:

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na szeroki zakres dawek terapeutycznych lanreotydu (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na szeroki zakres dawek terapeutycznych lanreotydu (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież:

Nie zaleca się stosowania preparatu Lanreotide Autogel u dzieci i młodzieży z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Preparat Somatuline Autogel należy wstrzykiwać głęboko podskórnie w górny zewnętrzny kwadrant pośladka.

W przypadku pacjentów, którzy otrzymują stabilną dawkę preparatu Somatuline Autogel oraz po odpowiednim przeszkoleniu, preparat może być podany samodzielnie przez pacjenta lub przez przeszkoloną osobę. W przypadku samodzielnego podania leku iniekcje należy podawać w górną, zewnętrzną powierzchnię uda.

Decyzję o tym, czy pacjent może wykonywać iniekcje samodzielnie, czy powinna je podawać przeszkolona osoba, powinien podjąć lekarz.

Niezależnie od miejsca podawania iniekcji, nie należy przy tym tworzyć fałdu skóry, a igłę należy wprowadzać z sposób zdecydowany, na całą jej długość, prostopadle do powierzchni skóry.

Iniekcje należy podawać naprzemiennie po lewej i prawej stronie ciała.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na somatostatynę, pochodne peptydy lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lanreotyd może hamować motorykę pęcherzyka żółciowego i przyczyniać się do powstawania kamieni żółciowych. Dlatego też pacjenci mogą wymagać okresowego monitorowania.

Badania farmakologiczne przeprowadzone na zwierzętach i u ludzi wykazały, że lanreotyd, podobnie jak somatostatyna i jej analogi, może hamować wydzielanie insuliny i glukagonu. W związku z tym u pacjentów leczonych preparatem Somatuline Autogel może wystąpić hipoglikemia lub hiperglikemia. Rozpoczynając leczenie lanreotydem należy kontrolować stężenie glukozy we krwi, a u pacjentów chorych na cukrzycę należy odpowiednio zmodyfikować leczenie przeciwcukrzycowe.

W trakcie leczenia lanreotydem pacjentów z akromegalią obserwowano niewielkie zahamowanie czynności gruczołu tarczowego, chociaż wystąpienie klinicznej niedoczynności tarczycy jest rzadkie. O ile jest to wskazanie kliniczne, należy przeprowadzić testy oceniające czynność tarczycy.

Podczas leczenia lanreotydem u pacjentów bez wcześniejszych zaburzeń kardiologicznych może dojść do zwolnienia akcji serca, które jednak nie musi prowadzić do przekroczenia progu bradykardii. U pacjentów z chorobą serca przed włączeniem lanreotydu może wystąpić bradykardia zatokowa. U pacjentów z bradykardią należy zachować ostrożność przy rozpoczynaniu leczenia lanreotydem (patrz punkt 4.5).

Rozpoczynając leczenie lanreotydem u pacjentów chorych na nowotwór neuroendokrynny należy bezwzględnie wykluczyć guz jelita zwięzający i (lub) zamykający jego światło.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Działanie preparatu Somatuline Autogel na układ pokarmowy może spowodować zmniejszenie absorpcji jelitowej stosowanych jednocześnie innych leków, w tym cyklosporyny. Jednoczesne podawanie cyklosporyny i lanreotydu może zmniejszać względną biodostępność cyklosporyny i dlatego może wymagać dostosowania dawki cyklosporyny dla zachowania jej stężeń terapeutycznych.

Interakcje z lekami silnie wiążącymi się z białkami osocza są mało prawdopodobne ze względu na umiarkowane wiązanie się lanreotydu z białkami surowicy.

Ograniczone dane z literatury wskazują, że jednoczesne podawanie analogów somatostatyny i bromokryptyny może zwiększać dostępność bromokryptyny.

Jednoczesne podawanie leków indukujących bradykardię (np. beta-adrenolityków) może wywierać addytywny efekt na czynność serca, nieco zwolnioną wskutek podawania lanreotydu. Konieczne może być dostosowanie dawki tych leków przy ich jednoczesnym stosowaniu.

Ograniczone dane z literatury wskazują, że analogi somatostatyny mogą zmniejszać klirens metaboliczny związków metabolizowanych przez enzymy cytochromu P450, co może wynikać z supresji hormonu wzrostu. Ponieważ nie można wykluczyć, że lanreotyd może wywierać taki efekt, inne leki o niskim indeksie terapeutycznym, metabolizowane głównie przez CYP3A4 (np. chinidyna, terfenadyna), należy stosować z zachowaniem ostrożności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane niekliniczne

Badania na zwierzętach nie wykazały efektów teratogennych w okresie organogenezy, związanych ze stosowaniem lanreotydu. W dawkach przewyższających terapeutyczne dawki stosowane u ludzi, u samic szczurów obserwowano zmniejszoną płodność wskutek zahamowania sekrecji GH.

Dane kliniczne:

Dane pochodzące z obserwacji ograniczonej liczby ciąż z ekspozycją na produkt nie wykazały niekorzystnego działania lanreotydu na przebieg ciąży oraz zdrowie płodu i (lub) noworodka. Dotychczas nie uzyskano innych, odpowiednich danych epidemiologicznych.

Ponieważ badania na zwierzętach nie zawsze pozwalają przewidzieć odpowiedź na produkt u ludzi, lanreotyd można podawać kobietom w ciąży tylko w przypadku wyraźnych wskazań.

Karmienie piersią:

Nie wiadomo, czy lanreotyd przenika do mleka ludzkiego.

Ponieważ wiele produktów przenika do mleka ludzkiego, należy zachować ostrożność przy podawaniu lanreotydu kobietom karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Chociaż ustalono, że produkt nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, podczas stosowania produktu Somatuline Autogel zgłaszano występowanie zawrotów głowy. Jeżeli takie działanie niepożądane wystąpi u pacjenta, nie powinien on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów z akromegalią, leczonych lanreotydem, wymieniono w tabeli z podziałem na odpowiednie układy i narządy, zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$).

Najczęściej występujące działania niepożądane podczas leczenia lanreotydem to zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (najczęściej zgłaszano przemijającą biegunkę i ból brzucha, zwykle o nasileniu łagodnym do umiarkowanego), kamice żółciową (często bezobjawową) oraz reakcje w miejscu podania (ból, guzek lub stwardnienie).

Profil działań niepożądanych jest podobny jak przy stosowaniu tego leku w innych wskazaniach.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
<i>Badania diagnostyczne</i>		wzrost stężenia ALAT, nieprawidłowe stężenie ASAT, nieprawidłowe stężenie ALAT, wzrost stężenia bilirubiny we krwi, wzrost stężenia glukozy we krwi, wzrost stężenia hemoglobiny glikozylowanej, spadek masy ciała	wzrost stężenia ASAT, wzrost stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, nieprawidłowe stężenie bilirubiny we krwi, spadek stężenia sodu we krwi
<i>Zaburzenia serca</i>		bradykardia zatokowa	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		ból głowy, zawroty głowy	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	biegunka, wolne stolce, ból brzucha	nudności, wymioty, zaparcia, wzdęcia, uczucie pełności, uczucie dyskomfortu w brzuchu, dyspepsja	nieprawidłowe zabarwienie stolca
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		łysienie, hipotrychoza	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		hipoglikemia	cukrzyca, hiperglikemia
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>			uderzenia gorąca

<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		zmęczenie, reakcje w miejscu podania (ból, zgrubienie, stwardnienie, guzek, świąd)	astenia
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	kamica żółciowa	poszerzenie przewodów żółciowych	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>			bezsenność

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu nie uzyskano istotnych informacji w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, oprócz okazjonalnych doniesień o zapaleniu trzustki.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony hamujące wzrost; kod ATC: H01CB03.

Lanreotyd jest oktapeptydem, analogiem naturalnie występującej w organizmie somatostatyny. Podobnie jak somatostatyna, lanreotyd jest inhibitorem różnych funkcji endokrynnych, neuroendokrynnych, egzokrynnych i parakrynnych. Wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkich receptorów somatostatyny (SSTR) 2 i 5, oraz obniżone powinowactwo do ludzkich receptorów SSTR 1, 3 i 4. Uważa się, że działanie preparatu na receptory SSTR 2 i 5 jest głównym mechanizmem odpowiedzialnym za zahamowanie wydzielania GH..

Lanreotyd, podobnie jak somatostatyna, wykazuje ogólne działanie hamujące czynność zewnątrzwydzielniczą. Hamuje podstawowe wydzielanie motyliny, GIP (żołądkowego peptydu hamującego) oraz polipeptydu trzustkowego, natomiast nie ma istotnego wpływu na wydzielanie sekretyny i gastryny na czczo. Lanreotyd wyraźnie hamuje poposiłkowy wzrost przepływu w tętnicy kręzkowej górnej i żyły wrotnej. Lanreotyd znacznie obniża stymulowane prostaglandyną E1 wydzielanie wody, sodu, potasu i chlorków do światła jelita czczego. Lanreotyd obniża stężenie prolaktyny u przewlekle leczonych pacjentów chorych na akromegalię.

Lanreotyd wykazuje znacznie wyższą aktywność niż naturalna somatostatyna, a ponadto cechuje się dłuższym czasem działania

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po dożylnym podaniu lanreotydu zdrowym ochotnikom obserwuje się ograniczoną dystrybucję pozanaczyniową, przy czym objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła 16,1 l. Całkowity klirens wynosił 23,7 l/h, końcowy okres półtrwania – 1,14 godziny, a średni czas pozostawania lanreotydu w organizmie – 0,68 godziny.

Badania oceniające wydalanie wskazują, że mniej niż 5% lanreotydu wydalane jest z moczem i mniej niż 0,5% w kale, co wskazuje na niewielkie wydalanie z żółcią.

Po głębokim podskórnym podaniu produktu Somatuline Autogel 60, 90 i 120 mg zdrowym ochotnikom stężenia lanreotydu wzrosły, osiągając przeciętne maksymalne stężenia w surowicy wynoszące 4,25, 8,39 i 6,79 ng/ml. Takie wartości C_{max} osiągnięto w pierwszym dniu po podaniu leku po 8, 12 i 19 godzinach

(wartości średnie). Od szczytowych stężeń lanreotydu w surowicy jego stężenia zmniejszają się powoli według kinetyki pierwszego rzędu, z połowicznym okresem końcowej eliminacji, wynoszącym odpowiednio 23,3, 27,4 i 30,1 dni. 4 tygodnie po podaniu produktu średnie stężenia lanreotydu w surowicy wynosiły odpowiednio 0,9, 1,11 i 1,69 ng/ml. Bezwzględna biodostępność wynosiła 73,4, 69,0 i 78,4%.

Po głębokim podskórnym podaniu preparatu Somatuline Autogel 60, 90 i 120 mg pacjentom z akromegalią stężenia lanreotydu wzrosły, osiągając przeciętne maksymalne stężenia w surowicy wynoszące 1,6, 3,5 i 3,1 ng/ml. Takie wartości C_{max} osiągnięto w pierwszym dniu po podaniu leku po 6, 6 i 24 godzinach. Od szczytowych stężeń lanreotydu w surowicy jego stężenia zmniejszają się powoli według kinetyki pierwszego rzędu. 4 tygodnie po podaniu średnie stężenia lanreotydu w surowicy wynosiły odpowiednio 0,7, 1,0 i 1,4 ng/ml.

Stabilne stężenie lanreotydu zostaje osiągnięte przeciętnie po podaniu 4 iniekcji co 4 tygodnie. Po podaniu powtarzanych dawek co 4 tygodnie przeciętne wartości C_{max} w stanie stabilnym wynosiły 3,8, 5,7 i 7,7 ng/ml dla Somatuline Autogel 60, 90 i 120 mg, przeciętne uzyskane wartości C_{min} wynosiły 1,8, 2,5 i 3,8 ng/ml. Wskaźnik fluktuacji "peak trough" był umiarkowany i mieścił się w zakresie od 81 do 108%.

Obserwowano liniową kinetykę uwalniania lanreotydu po głębokim podskórnym podaniu produktu Somatuline Autogel 60, 90, 120 mg u pacjentów z akromegalią.

Najniższe stężenie lanreotydu w surowicy uzyskane po trzech głębokich podskórnych podaniach preparatu Somatuline Autogel 60 mg, 90 mg, 120 mg, podawanych co 28 dni, jest podobne do najniższego stężenia lanreotydu uzyskanego u chorych na akromegalię wcześniej leczonych domięśniowym podaniem lanreotydu 30 mg w postaci mikrocząsteczek o przedłużonym uwalnianiu (Somatuline PR) odpowiednio co 14, 10, 7 dni.

Niewydolność nerek i (lub) wątroby:

U osób z ciężką niewydolnością nerek stwierdza się około 2-krotny spadek całkowitego klirensu lanreotydu w surowicy, a w konsekwencji wzrost okresu półtrwania i AUC. U osób z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby obserwuje się redukcję klirensu (30%). U osób z niewydolnością wątroby o wszystkich stopniach zaawansowania wzrasta objętość dystrybucji i średni czas obecności leku w organizmie.

U pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby nie jest konieczna zmiana dawki początkowej, gdyż oczekiwane w tych populacjach stężenia lanreotydu w surowicy mieszczą się w zakresie bezpiecznie tolerowanym przez osoby zdrowe.

Pacjenci w podeszłym wieku:

U osób w podeszłym wieku stwierdza się wydłużenie okresu półtrwania i średniego czasu obecności leku w organizmie, w porównaniu do młodych, zdrowych osób. U osób w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawki początkowej, gdyż oczekiwane w tych populacjach stężenia lanreotydu w surowicy mieszczą się w zakresie bezpiecznie tolerowanym przez osoby zdrowe.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

- W badaniach rakotwórczości, przeprowadzonych u szczurów i myszy, nie zaobserwowano zmian nowotworowych w dawkach przewyższających dawki terapeutyczne u ludzi. Zaobserwowano zwiększoną częstość występowania guzów podskórnych w miejscach iniekcji, prawdopodobnie wskutek zwiększonej częstości dawkowania u zwierząt (codziennie), w porównaniu do dawkowania co miesiąc u ludzi; stąd obserwacja ta może nie być istotna klinicznie.

- W standardowych zestawach testów *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono potencjału genotoksycznego lanreotydu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

Kwas octowy lodowaty (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po otwarciu laminowanej torebki ochronnej produkt należy podać jak najszybciej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C) w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Somatuline Autogel jest gotowym do użycia roztworem do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (z przezroczystego polipropylenu) z dopasowanym automatycznym systemem zabezpieczającym, igłą (ze stali nierdzewnej), plastikową osłonką igły (LDPE) oraz zatyczką (z gumy bromobutyłowej).

Każda ampułko-strzykawka jest zapakowana w laminowaną torebkę (politetraftalan etylenu/aluminium/polietylen) oraz pudełko tekturowe.

Opakowanie zawiera jedną 0,5 ml ampułko-strzykawkę z automatycznym systemem zabezpieczającym i jedną igłą (1,2 mm x 20 mm).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest gotowy do użycia.

Do natychmiastowego jednorazowego podania po pierwszym otwarciu opakowania.

Ważne, aby iniekcje produktu wykonywać dokładnie według instrukcji podanych w ulotce informacyjnej.

Nie należy stosować produktu, jeśli laminowana torebka jest uszkodzona lub otwarta.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ipsen Pharma
65 Quai Georges Gorse
92100 Boulogne Billancourt
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10944 (Somatuline AUTOGEL, 60 mg)

10945 (Somatuline AUTOGEL, 90 mg)

10946 (Somatuline AUTOGEL, 120 mg)

• **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

• 29/04/2004; 08/12/2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**