1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Somatuline Autogel Injectable 60 mg / 90 mg / 120 mg
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lanreotide 60 mg, 90 mg, 120 mg, voorkomend als lanreotide acetaat.

Elke voorgevulde spuit bevat een oververzadigde oplossing van lanreotide acetaat, overeenkomend met 0,246 mg lanreotide base/mg oplossing, hetgeen een effectief geïnjecteerde dosis van respectievelijk 60 mg, 90 mg en 120 mg lanreotide garandeert.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

Witte tot bleekgele, viskeuze en oververzadigde oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Somatuline Autogel Injectable is aangewezen voor:

- de langetermijnbehandeling van personen met acromegalie wanneer de GroeiHormoonenspiegels (GH) en/of de Insulineachtige GroeiFactor-1 (IGF-1) abnormaal blijven na chirurgie en/of radiotherapie, of bij patiënten voor wie chirurgie en/of radiotherapie geen optie is. Het doel van de behandeling bij acromegalie is de GH- en IGF-1-spiegels te reduceren en waar mogelijk terug te brengen tot normale waarden.
- het verlichten van de symptomen geassocieerd aan acromegalie.
- de behandeling van de klinische symptomen, namelijk flush en diarree, geassocieerd aan carcinoïdtumoren die niet door heelkunde behandeld kunnen worden.
- de behandeling van graad 1 en een subgroep van graad 2 (Ki67 index tot 10%) gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren (GEP-NETs) met oorsprong in de middendarm, de pancreas of ongekend, waarbij oorsprong in de einddarm werd uitgesloten, bij volwassen patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Somatuline Autogel Injectable is beschikbaar in drie sterktes met 60 mg, 90 mg en 120 mg lanreotide.

Acromegalie
De aanbevolen startdosis bedraagt 60 tot 120 mg, toe te dienen om de 28 dagen.

Daarna zou de dosis geïndividualiseerd moeten worden, afhankelijk van de respons van de patiënt (zoals beoordeeld wordt door een reductie van de symptomen en/of een reductie in de GH- en/of IGF-1-spiegels).

Indien de gewenste respons niet wordt bereikt, mag de dosis verhoogd worden.
De dosis mag verhoogd worden als GH-niveaus meer dan 2,5 ng/ml bedragen.
Voor GH-niveaus tussen 2,5 ng/ml en 1 ng/ml kan de dosis aangehouden worden indien het leeftijds-aangepaste IGF-1-niveau normaal is.

Als volledige controle word verkregen (gebaseerd op GH-spiegels onder de 1 ng/ml, genormaliseerde IGF-1-spiegels en/of verdwijning van de symptomen), mag de dosis verlaagd worden.

Patiënten, die goed onder controle zijn met een somatostatine-analoog, kunnen om de 42 of 56 dagen met Somatuline Autogel Injectable 120 mg behandeld worden. Bijvoorbeeld, patiënten die goed onder controle zijn met Somatuline Autogel Injectable 60 mg die om de 28 dagen wordt geïnjecteerd, kunnen om de 56 dagen worden behandeld met Somatuline Autogel Injectable 120 mg en patiënten die goed onder controle zijn met Somatuline Autogel Injectable 90 mg die om de 28 dagen wordt geïnjecteerd, kunnen om de 42 dagen worden behandeld met Somatuline Autogel Injectable 120 mg.

Langetermijnmonitoring van de symptomen, GH- en IGF-1-spiegels moet worden uitgevoerd zoals klinisch aangewezen.

Symptomen geassocieerd met carcinoïdtumoren
De aanbevolen startdosis bedraagt 60 tot 120 mg, toe te dienen om de 28 dagen.

De dosis moet aangepast worden in functie van de graad van verlichting van de symptomen die wordt bekomen. De maximale aanbevolen dosis is 120 mg Somatuline Autogel Injectable om de 28 dagen.

Patiënten, die goed onder controle zijn met een somatostatine-analoog, kunnen om de 42 of 56 dagen worden behandeld met Somatuline Autogel Injectable 120 mg. Bijvoorbeeld, patiënten die goed onder controle zijn met Somatuline Autogel Injectable 60 mg die om de 28 dagen wordt geïnjecteerd, kunnen om de 56 dagen worden behandeld met Somatuline Autogel Injectable 120 mg en patiënten die goed onder controle zijn met Somatuline Autogel Injectable 90 mg die om de 28 dagen wordt geïnjecteerd, kunnen om de 42 dagen worden behandeld met Somatuline Autogel Injectable 120 mg. De symptomen moeten nauwlettend worden opgevolgd wanneer wordt overgeschakeld op het verlengde doseringsinterval.

Graad 1 en een subgroep van graad 2 (Ki67 index tot 10%) gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren (GEP-NETs) met oorsprong in de middendarm, de pancreas of met onbekende oorsprong waarbij oorsprong in de einddarm werd uitgesloten, bij volwassen patiënten met niet-resecteerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte
De aanbevolen dosis is één injectie van Somatuline Autogel Injectable 120 mg toegediend om de 28 dagen. De behandeling met Somatuline Autogel Injectable moet voortgezet worden zolang als nodig voor controle van de tumor.

Nier- en/of leverinsufficiëntie
Bij patiënten met gestoorde nier- of leverfunctie is geen dosisaanpassing vereist omwille van het breed therapeutisch venster van lanreotide (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

Bejaarde patiënten
Bij bejaarde patiënten is geen dosisaanpassing vereist omwille van het breed therapeutisch venster van lanreotide (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Somatuline Autogel Injectable bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening
Somatuline Autogel Injectable moet diepsubcutaan in het buitenste bovenkwadrant van de bilspier of in de buitenkant van de bovendij worden toegediend.

Patiënten die een vaste dosis Somatuline Autogel Injectable krijgen toegediend, kunnen na een passende opleiding door een gezondheidszorgbeoefenaar, het product ofwel zelf injecteren ofwel laten toedienen door een andere opgeleide persoon. Ingeval van zelfinjectie moet de injectie in het buitenste bovengedeelte van de dij worden toegediend.

Het is de gezondheidszorgbeoefenaar die de beslissing neemt of de injectie door de patiënt of door een andere opgeleide persoon mag worden toegediend.

Ongeacht de toedieningsplaats, mag de huid niet geplooid worden en dient de naald snel en in zijn volledige lengte, perpendiculair t.o.v. de huid te worden ingebracht.

De injectieplaats dient te worden afwisselend tussen de linker- of rechterzijde.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, somatostatine of verwante peptiden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cholelithiasis en complicaties van cholelithiasis:
Lanreotide kan de motiliteit van de galblaas verminderen en leiden tot galsteenvorming. Daarom kan het nodig zijn om patiënten regelmatig op te volgen. Het is aanbevolen om tijdens langdurige behandeling een echografie van de galblaas uit te voeren vóór de behandeling en om de 6 maanden (zie rubriek 4.8).
Galstenen die leidden tot complicaties, waaronder cholecystitis, cholangitis en pancreatitis, waarvoor cholecystectomie vereist was bij patiënten die lanreotide toegediend kregen, werden gemeld na de introductie op de markt. In geval van vermoeden van complicaties van cholelithiasis, stop dan met lanreotide en behandel cholelithiasis dienovereenkomstig.

Hyperglycemie en hypoglycemie:
Farmacologische studies bij dieren en bij mensen tonen aan dat lanreotide, evenals somatostatine en andere somatostatine analogen, de secretie van insuline en glucagon remt. Bijgevolg kunnen patiënten die met lanreotide worden behandeld last hebben van hypoglycemie of hyperglycemie. De bloedsuikerspiegel dient dan ook gecontroleerd te worden bij de aanvang van de behandeling met lanreotide, of wanneer de dosis gewijzigd wordt, en elke antidiabetische behandeling dient aangepast te worden.

Hypothyreoïdie:
Een licht verminderde werking van de schildklier werd waargenomen gedurende de behandeling met lanreotide bij acromegalie patiënten, alhoewel klinische hypothyroidie zeldzaam is. Waar klinisch aangewezen, dient de werking van de schildklier getest te worden.

Bradycardie:
Bij patiënten zonder onderliggende hartproblemen kan lanreotide de hartfrequentie vertragen, zonder daarom de drempelwaarde voor bradycardie te bereiken. Patiënten met een voorgeschiedenis van hartstoornissen vóór behandeling met lanreotide kunnen sinusbradycardie vertonen.
Voorzichtigheid is geboden bij het opstarten van een behandeling met lanreotide bij patiënten met bradycardie (zie rubriek 4.5).

Pancreasfunctie:
Er is pancreas-exocriene insufficiëntie (PEI) waargenomen bij sommige patiënten die lanreotide kregen voor gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren. Symptomen van PEI zijn steatorroe, slappe stoelgang, abdominaal opgeblazen gevoel en gewichtsverlies. Screening en passende behandeling voor PEI volgens de klinische richtlijnen moeten worden overwogen bij symptomatische patiënten.

Hypofysetumor monitoring:
Bij patiënten met acromegalie sluit het gebruik van lanreotide geen monitoring uit van het volume van de hypofysetumor.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De farmacologische gastro-intestinale effecten van lanreotide kunnen resulteren in een vermindering van de intestinale absorptie van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, waaronder ciclosporine.
Gelijktijdige toediening van ciclosporine en lanreotide kan de relatieve biologische beschikbaarheid van ciclosporine verminderen. Daarom kan het nodig zijn de dosis ciclosporine aan te passen om therapeutische spiegels te behouden.

Interacties met geneesmiddelen met sterke eiwitbinding zijn onwaarschijnlijk omdat lanreotide zich slechts matig aan serumeiwitten bindt.

Beperkte gepubliceerde gegevens wijzen er op dat gelijktijdige toediening van somatostatine-analogen en bromocriptine de beschikbaarheid van bromocriptine kan verhogen.

Dosisaanpassingen van insuline en antidiabetica kunnen nodig zijn wanneer Somatuline gelijktijdig toegediend wordt:

Risico op hypoglycemie of hyperglycemie: afname van de behoefte aan anti-diabetische behandeling als gevolg van afname of toename van endogene glucagonsecretie.
Verhoogde glycemische zelfcontrole moet bevorderd worden en de dosering van de anti-diabetische behandeling tijdens de behandeling met lanreotide moet waar nodig aangepast worden.

Gelijktijdige toediening van bradycardiserende geneesmiddelen (bijv. bètablokkers) kan een additief effect hebben op de aan lanreotide geassocieerde, iets tragere hartfrequentie. Het kan nodig zijn de dosis van dergelijke concomitante geneesmiddelen aan te passen.

Beperkte gepubliceerde gegevens wijzen er op dat somatostatineanalogen de metabolische klaring van verbindingen met gekende metabolisatie door cytochroom P450 enzymen kunnen verminderen. Dit kan te wijten zijn aan de groeihormoononderdrukking. Omdat niet uitgesloten kan worden dat ook lanreotide dit effect vertoont, is voorzichtigheid geboden bij gebruik van andere geneesmiddelen die hoofdzakelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd worden en die een lage therapeutische index (bijv. kinidine, terfenadine) hebben.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van lanreotide bij zwangere vrouwen.
Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, maar er zijn geen aanwijzingen voor teratogene effecten (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is niet bekend.
Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van lanreotide te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding
Het is niet bekend of dit geneesmiddel in menselijke melk terechtkomt.
Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.
Somatuline Autogel Injectable mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid
Bij vrouwelijke ratten werd een verminderde fertiliteit waargenomen ten gevolge van de remming van de GH-secretie bij blootstellingsniveaus hoger dan deze die bij mensen bereikt worden met therapeutische dosissen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Somatuline Autogel Injectable heeft geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Niettemin werd duizeligheid gemeld met Somatuline Autogel Injectable (zie rubriek 4.8). Patiënten die hierdoor getroffen worden, mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die in klinische studies gemeld werden door patiënten met acromegalie of GEP-NETs, behandeld met lanreotide, staan vermeld onder de betreffende systeem/orgaanklasse volgens de volgende frequentiegroepen: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1000, < 1/100); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De meest verwachte bijwerkingen na behandeling met lanreotide zijn gastro-intestinale stoornissen (vaakst gemeld zijn diarree en buikpijn, meestal licht of matig en tijdelijk), cholelithiase (vaak asymptomatisch) en injectieplaatsreacties (pijn, knobbelvorming en induratie).

Het bijwerkingenprofiel is vergelijkbaar voor alle indicaties.

Systeem/orgaanklasse	**Zeer vaak (≥1/10)**	**Vaak (≥1/100, <1/10)**	**Soms (≥1/1000, <1/100)**	**Post-marketing veiligheids-ervaring (frequentie niet bekend)**
Immuunsysteemaandoeningen				Allergische reacties (inclusief angio-oedeem, anafylaxie, overgevoeligheid)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hypoglycemie, verminderde eetlust**, hyperglycemie, diabetes mellitus		
Psychische stoornissen			Slapeloosheid*	
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, hoofdpijn, lethargie**		
Hartaandoeningen		Sinusbradycardie*		
Bloedvataandoeningen			Opvliegers*	
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, slappe stoelgang*, buikpijn	Nausea, braken, constipatie, flatulentie, abdominale distensie, abdominale ongemakken*, dyspepsie, steatorroe**	Bleke stoelgang*	Pancreas-exocriene insufficiëntie, pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	Cholelithiase	Galdilatatie*		Cholecystitis, cholangitis
Huid- en onderhuidaandoeningen		Alopecia, hypotrichose*		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Musculoskeletale pijn**, myalgie**		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, moeheid, injectieplaatsreacties (pijn, massa, induratie, nodulus, pruritus)		Abces op injectieplaats
Onderzoeken		Verhoogde ALAT*, abnormale ASAT*, abnormale ALAT*, verhoogde bilirubinemie*, verhoogde glycemie*, verhoogde geglycosyleerde hemoglobine*, gewichtsverlies, verlaagde pancreasenzymen**	Verhoogde ASAT*, verhoogde alkalische fosfatasen in het bloed*, abnormale bilirubinemie*, verlaagde natriëmie*	

* gebaseerd op een pool van studies uitgevoerd bij patiënten met acromegalie
** gebaseerd op een pool van studies uitgevoerd bij patiënten met GEP-NETs

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke

bijwerkingen te melden via:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie. Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL. Website: www.eenbijwerkingmelden.be. e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Bij het optreden van overdosering is symptomatische behandeling aangewezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypofysaire en hypothalame hormonen en analogen; Somatostatine en analogen, ATC-code: H01C B03.

Werkingsmechanisme
Lanreotide is een octapeptide-analoog van het natuurlijke somatostatine. Zoals somatostatine inhibeert lanreotide talrijke endocriene, neuro-endocriene, exocriene en paracriene mechanismen. Het heeft een goede affiniteit voor de humane somatostatine receptoren (SSTR) 2 en 5, en een zwakkere affiniteit voor de humane SSTR 1, 3 en 4. De activiteit ter hoogte van de humane SSTR 2 en 5 is het voornaamste mechanisme dat verantwoordelijk wordt geacht voor de inhibitie van het GH. Lanreotide is werkzamer dan natuurlijk somatostatine en heeft een langere werkingsduur.

Net zoals somatostatine vertoont lanreotide een algemene exocriene secretieremmende werking. Het remt de basale secretie van motiline, gastrisch inhibitorisch peptide en pancreaspolypeptide, maar heeft geen significant effect op de nuchtere secretine- of gastrinesecretie. Bovendien verlaagt het de spiegels van plasma chromogranine A en urinair 5-HIAA (5-hydroxy-indolazijnzuur) bij patiënten met GEP-NETs en met verhoogde spiegels van deze tumorale markers. Lanreotide heeft een duidelijk remmend effect op de postprandiaal toegenomen bloedstroom in de *arteria mesenterica superior* en de *vena porta*.

Lanreotide vermindert significant de door prostaglandine E1 gestimuleerde jejunale water-, natrium-, kalium- en chloorsecretie. Lanreotide vermindert de prolactinespiegels bij langdurig behandelde acromegaliepatiënten.

Bij acromegaliepatiënten kan lanreotide een vermindering van het volume van het tumorweefsel veroorzaken.

In een ongecontroleerde open-label studie werd Somatuline Autogel Injectable 120 mg om de 28 dagen toegediend gedurende 48 weken bij 90 acromegaliepatiënten, die voordien niet werden behandeld, bij wie hypofysair macro-adenoom werd gediagnosticeerd en die niet in aanmerking kwamen voor chirurgie of radiotherapie.

Hoewel het responspercentage geen statistische significantie bereikte, werd een reductie van het tumorvolume van ≥ 20% waargenomen bij 56/89 patiënten (63%, 95% BI: 52%-73%) in week 48.

In week 48 bedroeg de gemiddelde procentuele reductie van het tumorvolume 26,8%.

In week 48 waren de GH-spiegels lager dan 2,5 µg/l bij 77,8% van de patiënten en de IGF-1- spiegels normaliseerden bij 50% van de patiënten. Genormaliseerde IGF-1-spiegels in combinatie met GH-spiegels onder 2,5 µg/l werden waargenomen bij 43,5% van de patiënten.

De meeste patiënten rapporteerden een duidelijke verlichting van de symptomen van acromegalie zoals hoofdpijn (38,7%), vermoeidheid (56,5%), overdreven transpiratie (66,1%), artralgie (59,7%) en zwelling van de weke weefsels (66,1%).

Zowel de vroege en aanhoudende reductie van het tumorvolume als de reductie van de GH- en IGF-1-spiegels werden waargenomen vanaf week 12 en bleven behouden gedurende 48 weken.

Een fase III, gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, placebogecontroleerde studie met een vaste duur van 96 weken van Somatuline Autogel Injectable werd uitgevoerd bij patiënten met gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren om het antiproliferatief effect van lanreotide te evalueren.

De patiënten werden volgens een 1:1 verhouding gerandomiseerd om om de 28 dagen ofwel Somatuline Autogel Injectable 120 mg (n=101) of placebo (n=103) te krijgen. De randomisatie werd gestratifieerd volgens de voorafgaande behandeling bij inclusie en de aanwezigheid/afwezigheid van progressie bij baseline zoals geëvalueerd met de RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria tijdens een 3 tot 6 maanden durende screeningsfase.
De patiënten hadden een gemetastaseerde en/of lokaal gevorderde niet-opereerbare ziekte met histologisch bevestigde goed of matig goed gedifferentieerde tumoren die voornamelijk gelokaliseerd waren in de pancreas (44,6% van de patiënten), de middendarm (35,8%), de einddarm (6,9%) of met een andere/onbekende primaire lokalisatie (12,7%).

69% van de patiënten met GEP-NETs had tumor graad 1 (G1), gedefinieerd door een proliferatie-index Ki67 ≤ 2% (50,5% van de totale

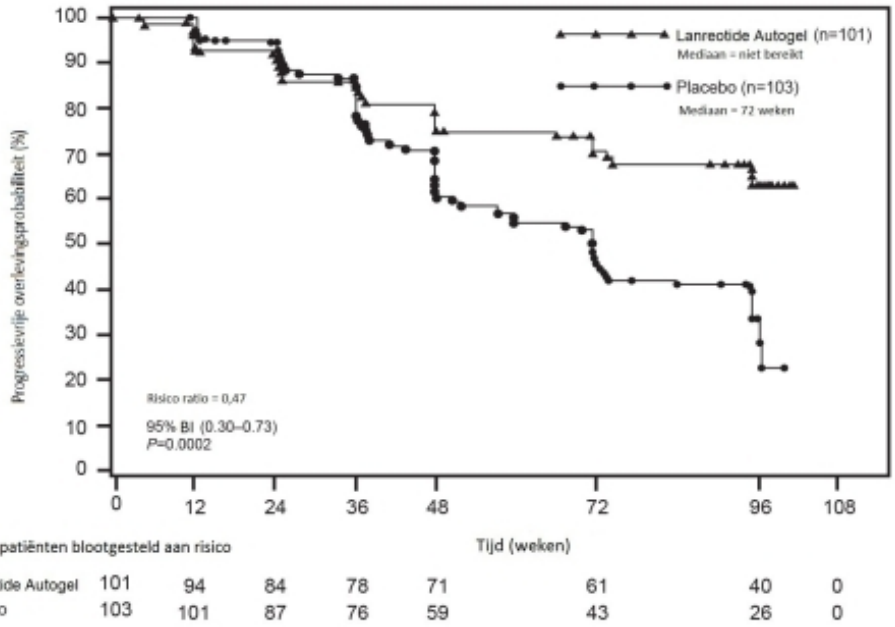
patiëntenpopulatie) of een mitotische index < 2 mitosen/10 HPF (18,5% van de totale patiëntenpopulatie) en 30% van de patiënten met GEP-NETs had tumoren in de onderste range van graad 2 (G2) (gedefinieerd door een Ki67 index > 2% - ≤ 10%). De graad was niet beschikbaar bij 1% van de patiënten. De studie sloot patiënten uit met G2 GEP-NETs met een hogere cellulaire proliferatie-index (Ki 67 > 10% - ≤ 20%) en G3 GEP neuro-endocriene carcinomen (Ki 67 index > 20%).
In totaal had 52,5% van de patiënten een hepatische tumorlast ≤ 10%, 14,5% had een hepatische tumorlast > 10 en ≤ 25% en 33% had een hepatische tumorlast > 25%.

Het primaire eindpunt was de progressievrije overleving (PFS: progression-free survival) gemeten als de tijd tot progressie van de ziekte volgens RECIST 1.0 of overlijden binnen de 96 weken na de eerste toediening van de behandeling. Bij de analyse van PFS werd gebruik gemaakt van een onafhankelijke, centrale radiologische evaluatie van progressie.

Tabel 1: Werkzaamheidsresultaten van de fase III studie

Mediane progressievrije overleving (weken)		Hazard Ratio (95% BI)	Reductie van het risico op progressie of overlijden	p-waarde
Somatuline Autogel (n=101)	Placebo (n=103)			
> 96 weken	72,00 weken (95% BI: 48,57; 96,00)	0,470 (0,304; 0,729)	53%	0,0002

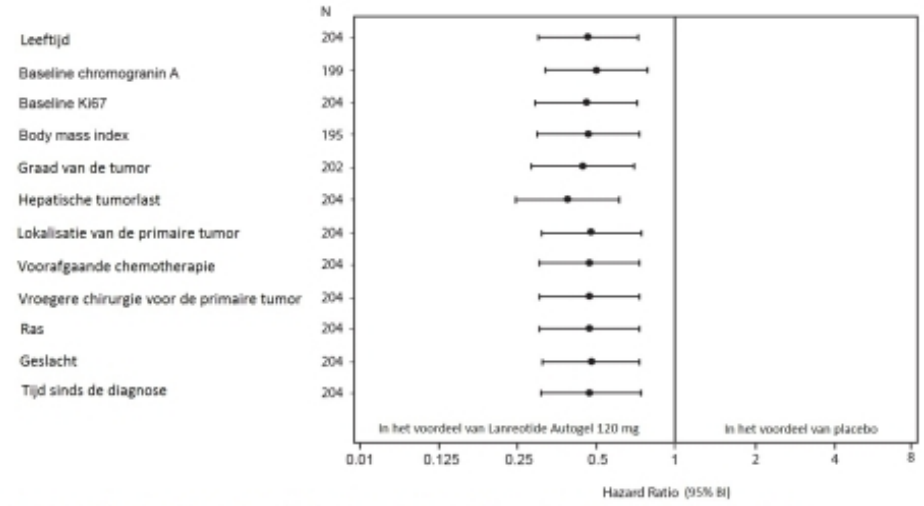
Figuur 1: Kaplan-Meier curven voor progressievrije overleving



Het gunstig effect van lanreotide op het vlak van de reductie van het risico op progressie of overlijden was consistent, ongeacht de lokalisatie van de primaire tumor, de hepatische tumorlast, de voorafgaande chemotherapie, de baseline Ki67, de graad van de tumor of andere vooraf gespecificeerde kenmerken zoals wordt getoond in Figuur 2.

Een klinisch relevant voordeel van de behandeling met Somatuline Autogel Injectable werd waargenomen bij patiënten met tumoren van de pancreas, de middendarm en van andere/onbekende oorsprong, zoals in de globale studiepopulatie. Het beperkt aantal patiënten met tumoren van de einddarm (14/204) droeg bij tot de moeilijkheid om de resultaten te interpreteren in deze subgroep. De beschikbare gegevens suggereerden geen voordeel van lanreotide in deze subgroep.

Figuur 2: Resultaten van de analyse van covariabelen van PFS met het Cox proportioneel risicomodel



Nota : Alle HRs zijn het relatieve risico voor lanreotide Autogel versus placebo. De resultaten voor de covariabelen zijn afgeleid van aparte COX PH modellen met termen voor behandeling, progressie bij de baseline, voorafgaande behandeling bij inclusie, en de termen vermeld op de verticale as.

In de extensiestudie trad overschakeling van placebo naar open-label Somatuline Autogel Injectable op bij 45,6% (47/103) van de patiënten.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Somatuline Autogel Injectable in alle subgroepen van pediatrische patiënten met acromegalie en hypofysair gigantisme (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik). Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren (met uitsluiting van neuroblastoom, ganglioneuroblastoom, feochromocytoom) op de lijst van klassevrijstellingen geplaatst.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Intrinsieke farmacokinetische parameters van lanreotide na intraveneuze toediening bij gezonde vrijwilligers wijzen op een beperkte extravasculaire distributie, met een steady-state distributie-volume van 16,1 l. De totale klaring was 23,7 l/u, terminale halfwaardetijd was 1,14 uur en gemiddelde residentietijd was 0,68 uur.

In studies die de excretie onderzochten werd minder dan 5% lanreotide met de urine uitgescheiden en werd minder dan 0,5% ongewijzigd in de feces teruggevonden, wat wijst op een zekere galexcretie.

Na diep subcutane toediening van Somatuline Autogel Injectable 60 mg, 90 mg en 120 mg aan gezonde vrijwilligers stijgen de lanreotideconcentraties tot gemiddelde maximale serumconcentraties van 4,25; 8,39 en 6,79 ng/ml. Deze C_{max}-waarden worden de eerste dag bereikt 8, 12 en 7 uur (mediane waarden) na toediening. Vanaf deze maximale serumconcentraties van lanreotide dalen de concentraties traag volgens een eersteordekinetiek, met een terminale eliminatie-halfwaardetijd van respectievelijk 23,3; 27,4 en 30,1 dagen. Vier weken na toediening bedroegen de gemiddelde lanreotide serumspiegels respectievelijk 0,9; 1,11 en 1,69 ng/ml. De absolute biologische beschikbaarheid was 73,4; 69,0 en 78,4%.

Na diep subcutane toediening van Somatuline Autogel Injectable 60 mg, 90 mg and 120 mg aan acromegaliepatiënten stijgen de lanreotideconcentraties tot gemiddelde maximale serum-concentraties van 1,6; 3,5 en 3,1 ng/ml. Deze C_{max}-waarden worden de eerste dag bereikt 6, 6 en 24 uur na toediening. Vanaf deze maximale serumconcentraties van lanreotide dalen de concentraties traag volgens een eersteordekinetiek. Vier weken na toediening bedroegen de gemiddelde lanreotide serumspiegels respectievelijk 0,7; 1,0 en 1,4 ng/ml.

Steady state serumspiegels lanreotide werden gemiddeld bereikt na 4 injecties om de 4 weken. Na herhaalde dosering om de 4 weken bedroegen de gemiddelde C_{max}-waarden bij *steady state* 3,8; 5,7 en 7,7 ng/ml voor respectievelijk 60 mg, 90 mg en 120 mg, met gemiddelde C_{min}-waarden van 1,8; 2,5 en 3,8 ng/ml. De piek-dal variatie-index ging van 81 naar 108%.

Er werd een lineair farmacokinetisch afgifteprofiel waargenomen na diep subcutane toediening van Somatuline Autogel Injectable 60, 90 and 120 mg aan acromegaliepatiënten.

In een populatie PK analyse bij 290 GEP-NET patiënten die Somatuline Autogel Injectable 120 mg kregen, werd een snelle initiële afgifte waargenomen waarbij gemiddelde C_{max}-waarden van 7,49 ± 7,58 ng/ml bereikt werden binnen de eerste dag na een enkelvoudige injectie. *Steady-state* concentraties werden bereikt na 5 injecties van Somatuline Autogel Injectable 120 mg om de 28 dagen en bleven behouden tot de laatste evaluatie (tot maximum 96 weken na de eerste injectie). Bij *steady state* waren de gemiddelde C_{max}-waarden 13,9 ± 7,44 ng/ml en de gemiddelde dalserumspiegels waren 6,56 ± 1,99 ng/ml. De gemiddelde schijnbare terminale halfwaardetijd was 49,8 ± 28,0 dagen.

Nier-/leverinsufficiëntie
Personen met ernstige nierinsufficiëntie vertonen een bijna halvering van de totale serumklaring van lanreotide, met een daaraan verbonden toename van de halfwaardetijd en AUC. Bij personen met matige tot ernstige leverinsufficiëntie werd een verminderde klaring waargenomen (30%). Het distributievolume en de gemiddelde residentietijd stegen bij personen met alle stadia van lever-insufficiëntie.

In een populatie PK analyse van GEP-NET patiënten werd bij 165 patiënten met lichte en matige nierinsufficiëntie (106 en 59 respectievelijk) die behandeld werden met Somatuline Autogel Injectable geen effect op de klaring van lanreotide waargenomen. GEP-NET patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie werden niet bestudeerd.

Er werden geen GEP-NET patiënten met leverinsufficiëntie (volgens Child-Pugh score) bestudeerd.

De startdosis moet niet aangepast worden bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie omdat de verwachte lanreotide serumconcentraties bij deze groepen mooi binnen de spreiding van door gezonde vrijwilligers veilig verdragen serumconcentraties ligt.

Bejaarde patiënten
Bejaarde patiënten vertonen een langere halfwaardetijd en gemiddelde residentietijd vergeleken met gezonde jonge personen.
De startdosis moet niet aangepast worden bij bejaarde patiënten omdat de verwachte lanreotide serumconcentraties bij deze groepen mooi binnen de spreiding van door gezonde vrijwilligers veilig verdragen serumconcentraties ligt.
In een populatie PK analyse van GEP-NET patiënten werd bij 122 patiënten van 65 tot 85 jaar geen effect van de leeftijd op de klaring en het distributievolume van lanreotide waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen bij blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

In carcinogeniciteitstudies bij ratten en muizen werden geen systemische neoplastische wijzigingen waargenomen bij blootstellingsniveaus hoger dan deze die bij mensen bereikt worden met therapeutische dosissen. Er werd een verhoogde incidentie van subcutane tumoren ter hoogte van de injectieplaatsen waargenomen, waarschijnlijk door de hogere doserings-frequentie bij dieren (dagelijks) tegenover maandelijkse dosering bij mensen, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden.

In *in vitro* en *in vivo* standaard batterijtests vertoonde lanreotide geen genotoxisch potentieel.

Lanreotide was niet teratogeen bij ratten en konijnen. Embryo-/foetale toxiciteit werd waargenomen bij ratten (verhoogd pre-implantatieverlies) en bij konijnen (verhoogd post-implantatieverlies). Reproductiestudies bij drachtige ratten die om de 2 weken 30 mg/kg kregen via subcutane injectie (vijf keer de dosis voor de mens, gebaseerd op vergelijkingen van het lichaamsoppervlak) resulteerde in een verminderde embryo-/foetale overleving. Onderzoek bij drachtige konijnen die subcutane injecties van 0,45 mg/kg/dag kregen (tweemaal de therapeutische blootstelling bij de mens in de maximaal aanbevolen dosis van 120 mg, gebaseerd op vergelijkingen van het relatieve lichaamsoppervlak) toont een verminderde foetale overleving en toegenomen afwijkingen van de foetale skeletale/zachte weefsels.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties en ijsazijnzuur (voor pH aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na het openen van het gelamineerd beschermingszakje moet het product onmiddellijk toegediend worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2-8°C). Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Eenmaal uit de koelkast genomen, mag het product dat in het gesloten zakje bleef, opnieuw in de koelkast voor verdere bewaring en later gebruik. Voorwaarde is dat het niet langer dan in totaal 72 uur beneden 40°C werd bewaard en dat deze temperatuurschommeling maximaal 3 keer plaatsvindt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Somatuline Autogel Injectable wordt geleverd in een voorgevulde spuit van helder polypropyleen voorzien van een automatisch veiligheidssysteem met piston met stop uit bromobutylrubber en een injectienaald (roestvrij staal) en een plastic naaldkapje.

Elke gebruiksklare voorgevulde spuit is in een plastic schaaltje geplaatst en verpakt in een laminaat-zakje en een kartonnen doos.
Somatuline Autogel Injectable 60 mg / 90 mg / 120 mg:
Doos met één voorgevulde spuit met een bevestigde injectienaald.
Bundelverpakkingen met 3 dozen met daarin één voorgevulde spuit en een bevestigde injectienaald.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit is klaar voor gebruik.

Eenmaal geopend: onmiddellijk en eenmalig gebruiken.

Het is belangrijk dat de injectie van het product nauwgezet volgens de instructies in de bijsluiter toegediend wordt.

Niet gebruiken indien het gelamineerde zakje beschadigd of reeds geopend is.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

IPSEN nv
Treurenberg 2 - 4 bus 4
1000 Brussel
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Somatuline Autogel Injectable 60 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: BE234062
Somatuline Autogel Injectable 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: BE234071
Somatuline Autogel Injectable 120 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: BE234087

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 april 2002
Datum van laatste verlenging: 22 februari 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 10/2025