

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Myrelez, 60 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Myrelez, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Myrelez, 120 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda ampułko-strzykawka zawiera przesycony roztwór lanreotydu octanu, 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.

Roztwór biały do jasnożółtego, o półstałej konsystencji, praktycznie wolny od cząstek obcych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Myrelez jest wskazany:

- w leczeniu 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 z innego powodu jest konieczne zastosowanie opieki medycznej,
- w leczeniu guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami (patrz punkt 5.1),
- w leczeniu objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi (zwłaszcza rakowiakami).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Akromegalia

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

Dawkę można zmieniać w zależności od odpowiedzi pacjenta (ocenianej na podstawie objawów i (lub) efektu biochemicznego) lub na podstawie możliwego doświadczenia pacjenta z analogami somatostatyny.

Na przykład u pacjentów leczonych uprzednio lanreotydem w dawce 30 mg co 14 dni, początkowa dawka produktu leczniczego Myrelez powinna wynosić 60 mg co 28 dni, u pacjentów leczonych

uprzednio lanreotydem w dawce 30 mg co 10 dni, początkowa dawka produktu leczniczego Myrelez powinna wynosić 90 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 pacjentów, których objawy kliniczne i parametry biochemiczne nie są odpowiednio kontrolowane, dawkę produktu leczniczego Myrelez można zwiększyć do maksymalnie 120 mg co 28 dni.

W przypadku uzyskania odpowiedzi całkowitej (manifestującej się obniżeniem stężeń 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, produkt leczniczy Myrelez można wstrzykiwać w dawce 120 mg co 42-56 dni (6 do 8 tygodni).

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

Leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami.

Zalecana dawka to jedno wstrzyknięcie produktu leczniczego Myrelez 120 mg podawane co 28 dni. Leczenie produktem leczniczym Myrelez 120 mg należy prowadzić tak długo, jak jest to konieczne w celu kontroli guza.

Leczeniu objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi

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

Następnie należy modyfikować dawkę leku w zależności od odpowiedzi pacjenta mierzonej złagodzeniem objawów.

Zaburzenia czynności 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 produktu leczniczego Myrelez u dzieci i młodzieży z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Myrelez należy wstrzykiwać głęboko podskórnie w górny zewnętrzny kwadrant pośladka lub w górną zewnętrzną część uda.

W przypadku pacjentów, którzy otrzymują stałą dawkę produktu leczniczego Myrelez oraz są po odpowiednim przeszkoleniu, produkt leczniczy może być podany samodzielnie przez pacjenta lub przez przeszkoloną osobę. W przypadku samodzielnego podania leku iniekcje należy podawać w górną, zewnętrzną powierzchnię uda.

Decyzję dotyczącą tego, czy pacjent może wykonywać iniekcje samodzielnie lub czy może je wykonywać przeszkolona osoba, powinien podjąć lekarz.

Niezależnie od miejsca wykonania iniekcji nie należy przy tym tworzyć fałdu skóry, a igłę należy wprowadzać w 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 substancję czynną, somatostatynę, pochodne peptydy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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. Istnieją doniesienia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu o tworzeniu się kamieni żółciowych u pacjentów przyjmujących lanreotyd, co prowadziło do powikłań, w tym zapalenia pęcherzyka żółciowego, zapalenia dróg żółciowych oraz zapalenia trzustki, wymagającym cholecystektomii. W razie podejrzenia wystąpienia powikłań w postaci kamicy żółciowej należy przerwać podawanie lanreotydu i zastosować odpowiednie leczenie.

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 lanreotydem może wystąpić hipoglikemia lub hiperglikemia. Rozpoczynając leczenie lanreotydem lub przy zmianie dawki 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 tarczycy, chociaż wystąpienie klinicznej niedoczynności tarczycy jest rzadkie (<1%). 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).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Działanie lanreotydu na układ pokarmowy może skutkować zmniejszeniem wchłaniania jelitowego innych leków stosowanych jednocześnie, 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 takie

działanie, inne leki o wąskim indeksie terapeutycznym, metabolizowane głównie przez CYP3A4 (np. chinidyna, terfenadyna) należy stosować z zachowaniem ostrożności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieje ograniczona liczba danych (mniej niż 300 ciąż) dotyczących stosowania lanreotydu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną (szkodliwy wpływ na reprodukcję), ale brak jest dowodów na działanie teratogenne (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane.

W ramach środków ostrożności należy unikać stosowania produktu leczniczego Myrelez w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lanreotyd przenika do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Produktu leczniczego Myrelez nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

U samic szczurów zaobserwowano zmniejszoną płodność z powodu hamowania wydzielania GH podczas podawania dawek przekraczających dawki terapeutyczne stosowane u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Myrelez wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednak donoszono o zawrotach głowy podczas stosowania produktu leczniczego Myrelez (patrz punkt 4.8.) 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 oraz guzami neuroendokrynnymi (GEP-NET), leczonych lanreotydem, wymieniono w tabeli z podziałem na odpowiednie układy i narządy, zgodnie z następującą klasyfikacją:

bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $<1/100$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane występujące najczęściej podczas leczenia lanreotydem to: zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (najczęściej zgłaszano przemijającą biegunkę i ból brzucha, zwykle o nasileniu łagodnym do umiarkowanego), kamica żółciowa (często bezobjawowa) oraz reakcje w miejscu podania (ból, guzek lub stwardnienie).

Profil działań niepożądanych jest podobny jak przy stosowaniu tego leku we wszystkich wskazaniach.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (od ≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (od ≥1/1000 do <1/100)	Dane dotyczące bezpieczeństwa zgromadzone po wprowadzeniu produktu do obrotu (częstość nieznana)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				ropień w miejscu wstrzyknięcia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipoglikemia, zmniejszenie apetytu**, hiperglikemia, cukrzyca		
Zaburzenia psychiczne			bezsenność*	
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, ból głowy, ospałość**		
Zaburzenia serca		bradykardia zatokowa		
Zaburzenia naczyniowe			uderzenia gorąca*	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, wolne stolce*, ból brzucha	nudności, wymioty, zaparcia, wzdęcia, uczucie pełności, uczucie dyskomfortu w brzuchu*, dyspepsja, biegunka tłuszczowa**	nieprawidłowe zabarwienie stolca*	zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	kamica żółciowa	poszerzenie przewodów żółciowych*		zapalenie pęcherzyka żółciowego (cholecystitis) i dróg żółciowych
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból mięśniowo-szkieletowy**, ból mięśniowy**		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łysienie, hipotrychoza*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		astenia, zmęczenie, reakcje w miejscu podania (ból, zgrubienie, stwardnienie, guzek, świąd)		
Badania diagnostyczne		wzrost aktywności ALT*, nieprawidłowa aktywność AST*, nieprawidłowe stężenie ALT*, wzrost stężenia bilirubiny we krwi*, wzrost stężenia glukozy we krwi*, wzrost stężenia hemoglobiny glikozylowanej*, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie aktywności enzymów trzustkowych**	wzrost aktywności AST*, wzrost aktywności fosfatazy zasadowej we krwi*, nieprawidłowe stężenie bilirubiny we krwi*, spadek stężenia sodu we krwi*	
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje alergiczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja, nadwrażliwość)

* na podstawie badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów z akromegalią

**** na podstawie badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów z guzami GEP-NET**

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C 02-222 Warszawa
Tel.: +48 22 49 21 301
Faks: +48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony przysadki mózgowej i podwzgórza; somatostatyna i analogi, kod ATC: H01C B03

Mechanizm działania

Lanreotyd jest oktapeptydem, pochodzącym z endogennej 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 produktu leczniczego na receptory SSTR 2 i 5 jest głównym mechanizmem odpowiedzialnym za zahamowanie wydzielania hormonu wzrostu. Lanreotyd wykazuje wyższą aktywność niż naturalna somatostatyna oraz cechuje się dłuższym czasem działania.

Lanreotyd, podobnie jak somatostatyna, hamuje wydzielanie zewnątrzwydzielnicze, w tym podstawowe wydzielanie motyliny, GIP (żołądkowego peptydu hamującego) oraz polipeptydu trzustkowego, natomiast nie ma istotnego wpływu na wydzielanie sekretyny lub gastryny na czczo. Lanreotyd zmniejsza także stężenia chromograniny A w osoczu i 5-HIAA (kwasu 5-hydroksyindolooctowego) w moczu u pacjentów z guzami GEP-NET i podwyższonym stężeniem tych markerów nowotworowych. Lanreotyd wyraźnie hamuje poposiłkowy wzrost przepływu w tętnicy krezkowej 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 leczonych przewlekłe pacjentów chorych na akromegalię.

W badaniu otwartym podawano lanreotyd w dawce 120 mg co 28 dni przez okres 48 tygodni grupie 90 nieleczonych wcześniej pacjentów z akromegalią ze zdiagnozowanym makrogruczolakom przysadki.

Zmniejszenie objętości guza o $\geq 20\%$ obserwowano u 63% pacjentów (95% CI: 52% - 73%). W 48. tygodniu średnie procentowe zmniejszenie objętości guza wyniosło 26,8%, poziomy GH był poniżej 2,5 $\mu\text{g/l}$ u 77,8% pacjentów, a poziomy IGF-1 znormalizowane u 50%. Znormalizowane poziomy IGF-1 w połączeniu z poziomami GH poniżej 2,5 $\mu\text{g/l}$ obserwowano u 43,5% pacjentów. Większość pacjentów zgłaszała wyraźne ustąpienie objawów akromegalii, takich jak zmęczenie, nadmierne pocenie się, bóle stawów i obrzęk tkanek miękkich. Zarówno wczesne, jak i trwałe

zmniejszenie objętości guza oraz poziomów GH i IGF-1 obserwowano od 12. tygodnia. Z badania wykluczono pacjentów, u których w okresie objętym badaniem przewidywano konieczność operacji lub radioterapii przysadki mózgowej.

96-tygodniowe, o wyznaczonym czasie trwania, randomizowane, podwójnie zaślepiene, wielośrodkowe, kontrolowane placebo badanie kliniczne fazy III z zastosowaniem lanreotydu przeprowadzono z udziałem pacjentów z guzami neuroendokrynnymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi w celu oceny antyproliferacyjnego działania lanreotydu.

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej lanreotyd 120 mg co 28 dni (n=101) lub do grupy placebo (n=103). Randomizację stratyfikowano w zależności od uprzedniego leczenia w chwili przystąpienia do badania oraz obecności/braku progresji w chwili rozpoczęcia badania wg kryteriów RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) podczas fazy przesiewowej trwającej od 3 do 6 miesięcy.

U pacjentów występowały przerzuty oraz (lub) miejscowo zaawansowane, nieoperacyjne guzy o histologicznie potwierdzonym wysokim lub umiarkowanie wysokim stopniu zróżnicowania, umiejscowione przede wszystkim w trzustce (44,6% pacjentów), środkowej części prajelita (35,8% pacjentów), końcowej części prajelita (6,9% pacjentów) lub w innej/nieznanej lokalizacji pierwotnej (12,7% pacjentów).

U 69% pacjentów z guzami GEP-NET stwierdzono 1. stopień zaawansowania choroby (G1), zdefiniowany jako indeks proliferacyjny Ki67 $\leq 2\%$ (50,5% całkowitej populacji pacjentów) lub indeks mitotyczny < 2 mitozy/10 HPF (18,5% całkowitej populacji pacjentów), a u 30% pacjentów stopień zaawansowania guzów GEP-NET był niższy i mieścił się w dolnym zakresie 2. stopnia (G2) (zdefiniowany jako indeks Ki67 $> 2\% - \leq 10\%$). W przypadku 1% pacjentów informacja dotycząca stopnia zaawansowania guza była niedostępna. Do badania nie włączono pacjentów z guzami GEP-NET G2 z wyższym indeksem proliferacji komórkowej (Ki 67 $> 10\% - \leq 20\%$) oraz pacjentów z guzami neuroendokrynnymi GEP G3 (indeks Ki 67 $> 20\%$).

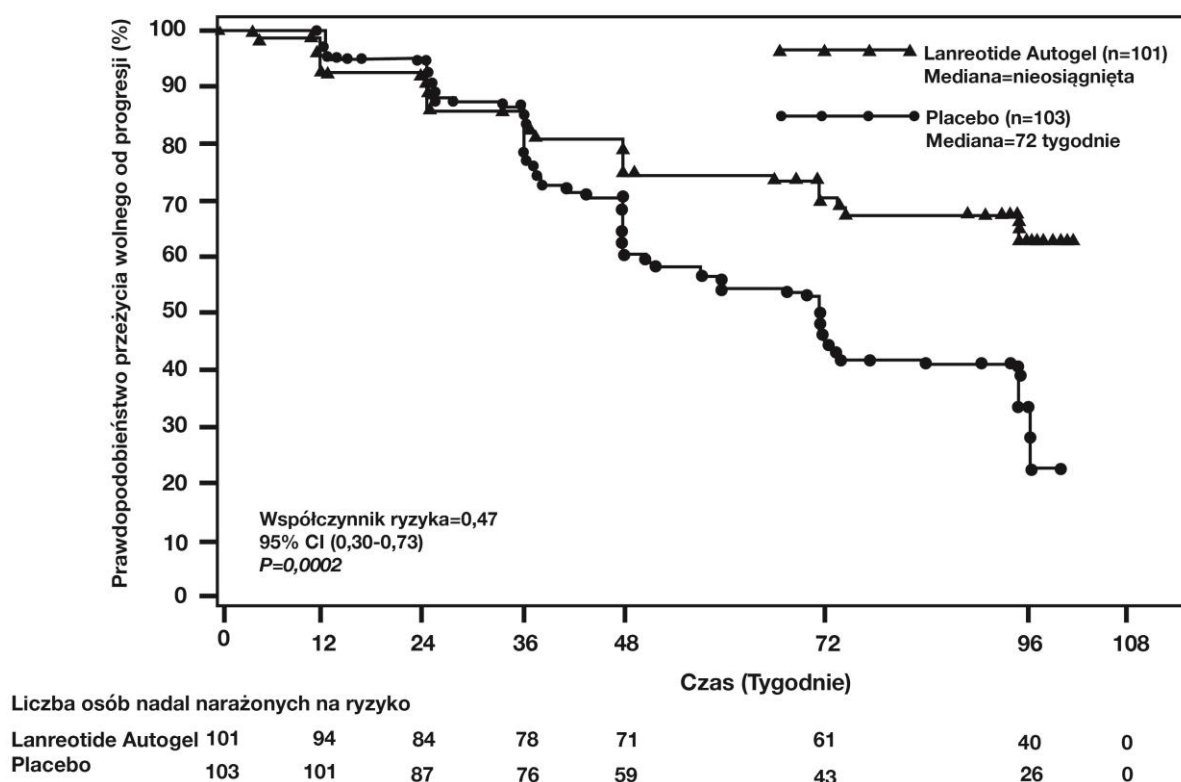
Łącznie u 52,5% pacjentów stopień zajęcia wątroby wynosił $\leq 10\%$, u 14,5% > 10 i $\leq 25\%$, a u 33% pacjentów wynosił on $> 25\%$.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji (ang. PFS - Progression-Free Survival) zdefiniowany jako czas do wystąpienia progresji wg kryteriów RECIST 1.0 lub zgonu w okresie 96 tygodni od pierwszego podania produktu leczniczego. Analiza PFS opierała się na niezależnej, radiologicznej ocenie progresji przeprowadzonej centralnie.

Tabela 1: Dane skuteczności z badania fazy III

Mediana czasu wolnego od progresji (tygodnie)		Współczynnik ryzyka (95% CI)	Zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu	Wartość p
lanreotyd (n=101)	Placebo (n=103)			
> 96 tygodni	72,00 tygodnie (95% CI: 48,57, 96,00)	0,470 (0,304, 0,729)	53%	0,0002

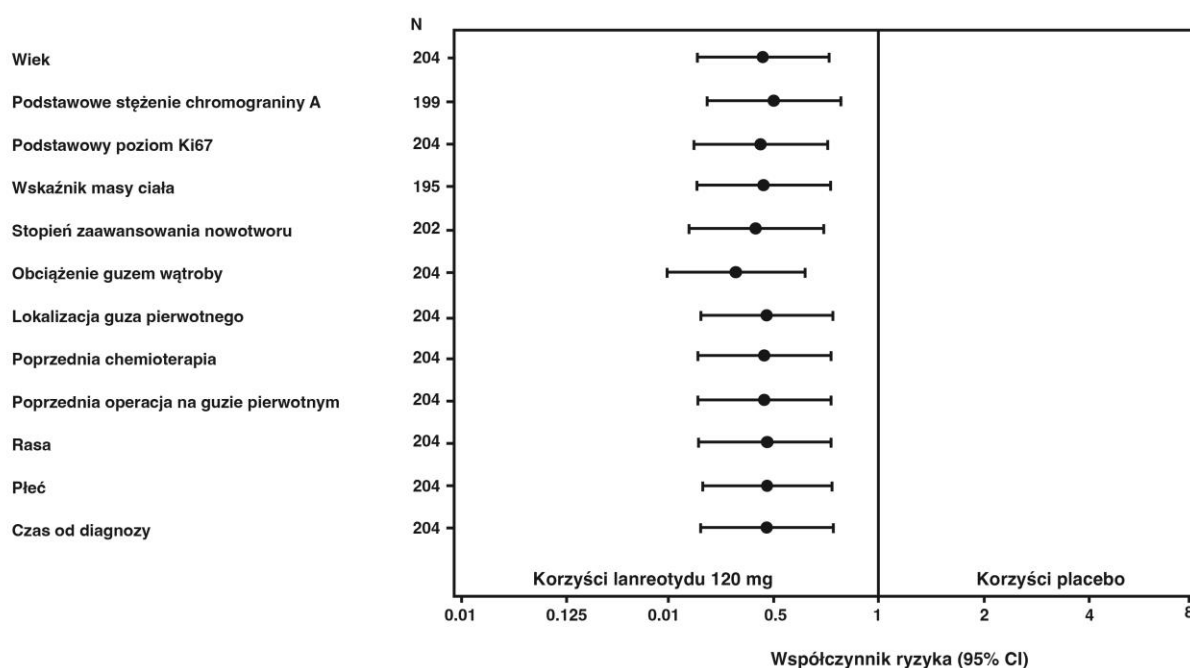
Rycina 1: Estymatory Kaplana-Meiera dla czasu do progresji guza



Korzystne działanie lanreotydu w zmniejszeniu ryzyka progresji lub zgonu było spójnie niezależne od umiejscowienia guza pierwotnego, stopnia zajęcia wątroby, uprzedniej chemioterapii, wyjściowej wartości Ki67, stopnia zaawansowania guza lub innych parametrów przedstawionych na Ryc. 2.

Klinicznie istotne korzyści z leczenia lanreotydem obserwowano u pacjentów z guzami trzustki, środkowej części prajelita i innym/nieznany ogniskiem pierwotnym, jak i w całej populacji badania. Ograniczona liczba pacjentów z guzami końcowej części prajelita (14/204) przyczyniała się do trudności w interpretacji wyników w tej podgrupie. Dostępne dane wskazują na brak korzyści ze stosowania lanreotydu u tych pacjentów

Rycina 2: Wyniki analizy PFS metodą z zastosowaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa



Uwaga: Wszystkie współczynniki ryzyka są względnym ryzykiem w przypadku lanreotydu w porównaniu z placebo. Wyniki uzyskane dla współmiennych pochodzą z oddzielnych modeli Cox PH z warunkami dla leczenia, progresji na początku badania, poprzedniej terapii w momencie rozpoczęcia leczenia oraz warunku oznaczonego na osi pionowej.

W badaniu rozszerzonym (kontynuacyjnym) przejście z placebo na lanreotyd podawany metodą otwartej próby nastąpiło u 45,6% (47/103) pacjentów.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego lanreotyd we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu akromegalii i gigantyzmu przysadkowego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2). Europejska Agencja Leków wymieniła guzy neuroendokrynne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (z wyłączeniem nerwiaka płodowego, nerwiaka płodowego zwojowego i guza chromochłonnego nadnerczy) w wykazie klas objętych zwolnieniem.

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 lanreotydu 60, 90 i 120 mg zdrowym ochotnikom, stężenia lanreotydu wzrosły, osiągając przeciętne maksymalne stężenia w surowicy wynoszące odpowiednio 4,25, 8,39 i 6,79 ng/ml. Takie wartości C_{max} osiągnięto w pierwszym dniu po podaniu leku po 8, 12 i 7 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 odpowiednio 73,4, 69,0 i 78,4%.

Po głębokim podskórnym podaniu lanreotydu 60, 90 i 120 mg zdrowym ochotnikom stężenia lanreotydu wzrosły, osiągając przeciętne maksymalne stężenia w surowicy wynoszące odpowiednio 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, odpowiednio, 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 lanreotydu 60, 90, 120 mg u pacjentów z akromegalią.

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej 290 pacjentów z guzami GEP-NET przyjmujących lanreotyd w dawce 120 mg obserwowano początkowe szybkie uwalnianie ze średnimi wartościami C_{max} wynoszącymi $7,49 \pm 7,58$ ng/ml już w pierwszym dniu po wykonaniu jednej iniekcji. Stężenia w fazie stacjonarnej były osiągane po wykonaniu 5 iniekcji lanreotydu 120 mg co 28 dni i utrzymywały się aż do końcowej oceny (maksymalnie 96 tygodni po pierwszej iniekcji). W stanie stacjonarnym średnie wartości C_{max} wynosiły $13,9 \pm 7,44$ ng/ml, a średnie minimalne stężenia w surowicy wynosiły $6,56 \pm 1,99$ ng/ml. Średni pozorny okres półtrwania wynosił $49,8 \pm 28,0$ dni.

Zaburzenia czynności 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.

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej 165 pacjentów z guzami GEP-NET z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (odpowiednio 106 i 59) leczonych produktem leczniczym Myrelez nie stwierdzono wpływu na klirens lanreotydu. Nie badano pacjentów z GEP-NET z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Nie badano pacjentów z guzami GEP-NET z niewydolnością wątroby (wg klasyfikacji Child-Pugh).

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 pacjentów 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.

Nie zaobserwowano wpływu wieku na klirens i objętość dystrybucji lanreotydu w populacyjnej analizie farmakokinetycznej pacjentów z guzami GEP-NET, w tym 122 osób w wieku 65–85 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

W biologicznych badaniach karcinogenności przeprowadzanych na szczurach i myszach przy dawkach przekraczających dawki uzyskiwanych przy dawkach leczniczych u ludzi nie obserwowano zmian nowotworowych. 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.

Lanreotyd nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików. Toksyczne działanie na zarodek i płód obserwowano u szczurów (zwiększona liczba strat przedimplantacyjnych) i królików (zwiększona liczba strat poimplantacyjnych). Badania rozrodczości przeprowadzone na ciężarnych szczurach, którym podawano dawkę 30 mg/kg mc. co 2 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym (5-krotność dawki stosowanej u ludzi na podstawie porównania powierzchni ciała) wykazały zmniejszenie przeżywalności zarodka/płodu. Badania na ciężarnych samicach królików, którym podawano podskórnie dawkę 0,45 mg/kg mc./dobę (dwukrotność ekspozycji terapeutycznej u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce 120 mg, w oparciu o porównanie względnej powierzchni ciała) wykazały zmniejszoną przeżywalność płodów i zwiększoną liczbę nieprawidłowości szkieletu/tkanek miękkich u płodów.

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 aluminiowej torebki ochronnej produkt leczniczy należy podać niezwłocznie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce w temperaturze 2 - 8°C oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po wyjęciu z lodówki produkt pozostawiony w zamkniętej torebce może zostać ponownie umieszczony w lodówce (liczba takich przekroczeń temperatury nie może być większa niż trzy razy) w celu dalszego przechowywania i późniejszego użycia, pod warunkiem, że produkt był przechowywany w temperaturze poniżej 40°C w sumie nie dłużej niż przez 24 godziny.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Myrelez jest dostarczany w ampułko-strzykawce (z polipropylenu z końcówką tłoka z termoplastycznej gumy elastomerowej z nasadką polipropylenową) umieszczoną na plastikowej tacy i zamkniętej w torebce aluminiowej wraz z zapakowanym oddzielnie automatycznym urządzeniem zabezpieczającym igłę do jednorazowego użytku. Ampułko-strzykawka i urządzenie są zapakowane w pudełko tekturowe.

Pudełko zawierające jedną strzykawkę o pojemności 0,5 ml z jedną bezpieczną igłą (1,2 mm x 20 mm) zapakowane razem.

Opakowanie zbiorcze z 3 pudełkami, z których każde zawiera jedną strzykawkę o pojemności 0,5 ml z jedną bezpieczną igłą (1,2 mm x 20 mm) zapakowane razem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

Do natychmiastowego jednorazowego podania po pierwszym otwarciu opakowania. Nie używać, jeśli torebka została otwarta lub uszkodzona.

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

Zużyte urządzenie do wstrzykiwań należy wyrzucić do przeznaczonego na nie pojemnika na ostre odpady medyczne.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amdipharm Limited

3 Burlington Road

Dublin 4, Irlandia

Amdipharm Limited wchodzi w skład grupy ADVANZ PHARMA.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Myrelez®, 60 mg – pozwolenie nr 26711

Myrelez®, 90 mg – pozwolenie nr 26712

Myrelez®, 120 mg – pozwolenie nr 26713

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9.11.2021

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

28.06.2024