

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LANROD 60 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
LANROD 90 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
LANROD 120 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Λανρεοτίδη (I.N.N.), 60 mg, 90 mg ή 120 mg (ως οξική)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει ένα υπερκορεσμένο διάλυμα οξικής λανρεοτίδης που αντιστοιχεί σε 0,246 mg βάσης λανρεοτίδης ανά mg διαλύματος, το οποίο διασφαλίζει τη χορήγηση μιας πραγματικής δόσης των 60 mg, 90 mg ή 120 mg λανρεοτίδη, αντίστοιχα.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Λευκή έως υπόλευκη ημιστερεή μορφή πρακτικά ελεύθερη από ξένα σωματίδια.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το LANROD ενδείκνυται για:

- Θεραπεία της μεγαλακρίας όταν τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης (GH) ή/και του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα - 1 (IGF-1) στην κυκλοφορία δεν ομαλοποιηθούν μετά από χειρουργική επέμβαση ή/και ακτινοθεραπεία ή σε ασθενείς οι οποίοι χρειάζονται αλλιώς ιατρική θεραπεία.
- Θεραπεία βαθμού 1 και ενός υποσυνόλου του βαθμού 2 (δείκτης Ki67 έως 10%) γαστροεντεροπαγκρεατικών νευροενδοκρινών όγκων (GEP-NET) του μέσου εντέρου, παγκρεατικής ή άγνωστης προέλευσης όταν έχουν αποκλειστεί θέσεις προέλευσης του οπισθίου εντέρου, σε ενήλικους ασθενείς με μη εγχειρήσιμη, τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο (βλ. παράγραφο 5.1).
- Αντιμετώπιση συμπτωμάτων που σχετίζονται με νευροενδοκρινικούς (ιδιαίτερα καρκινοειδείς) όγκους.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

#### **Μεγαλακρία**

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 60 έως 120 mg χορηγούμενα ανά 28 ημέρες.

Η δόση μπορεί να διαφοροποιείται ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενή (όπως κρίνεται με βάση τη συμπτωματολογία ή/και τη βιοχημική επίδραση) ή τυχόν εμπειρία του ασθενή με ανάλογα σωματοστατίνης.

Για παράδειγμα, σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν προηγουμένως θεραπεία με λανρεοτίδη 30 mg ανά 14 ημέρες, η αρχική δόση LANROD πρέπει να είναι 60 mg χορηγούμενα ανά 28 ημέρες και σε

ασθενείς οι οποίοι προηγουμένως ελάμβαναν θεραπεία με λανρεοτίδη 30 mg ανά 10 ημέρες, η αρχική δόση LANROD πρέπει να είναι 90 mg χορηγούμενα ανά 28 ημέρες.

Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενή (όπως αξιολογείται από τη μείωση των συμπτωμάτων ή/και τη μείωση των επιπέδων της GH και/ή του IGF-1).

Για ασθενείς των οποίων τα κλινικά συμπτώματα και οι βιοχημικές παράμετροι δεν ελέγχονται επαρκώς η δόση του LANROD μπορεί να αυξηθεί σε 120 mg το μέγιστο σε διαστήματα των 28 ημερών.

Αν επιτευχθεί πλήρης έλεγχος (μείωση των επιπέδων της GH κάτω από 1 ng/ml, ομαλοποιημένα επίπεδα IGF-1 ή/και εξάλειψη των συμπτωμάτων), η δόση μπορεί να μειωθεί.

Οι ασθενείς που ελέγχονται καλά με ανάλογο σωματοστατίνης μπορούν εναλλακτικά να λάβουν θεραπεία με LANROD 120 mg κάθε 42-56 ημέρες (6 έως 8 εβδομάδες).

Θα πρέπει να παρακολουθούνται μακροχρόνια τα συμπτώματα και τα επίπεδα GH και IGF-1 σε όλους τους ασθενείς σε τακτικά βάζση.

**Θεραπεία βαθμού 1 και ενός υποσυνόλου του βαθμού 2 (δείκτης Ki67 έως 10%) γαστροεντεροπαγκρεατικών νευροενδοκρινικών όγκων του μέσου εντέρου, παγκρεατικής ή αγνώστου προέλευσης όταν έχουν αποκλειστεί θέσεις προέλευσης του οπισθίου εντέρου, σε ενήλικους ασθενείς με μη εγχειρήσιμη, τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο.**

Η συνιστώμενη δόση είναι μία ένεση LANROD 120 mg χορηγούμενη ανά 28 ημέρες. Η θεραπεία με LANROD θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα απαιτείται για τον έλεγχο του όγκου.

**Αντιμετώπιση συμπτωμάτων που σχετίζονται με νευροενδοκρινικούς όγκους**

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 60 έως 120 mg χορηγούμενα ανά 28 ημέρες.

Η δόση πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με τον βαθμό συμπτωματικής ανακούφισης που επιτυγχάνεται.

*Νεφρική ή/και ηπατική ανεπάρκεια*

Σε ασθενείς με ανεπάρκεια νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας, δεν απαιτείται καμία προσαρμογή δόσης λόγω του ευρέος θεραπευτικού παραθύρου της λανρεοτίδης (βλ. παράγραφο 5.2).

*Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης, λόγω του ευρέος θεραπευτικού παραθύρου της λανρεοτίδης (βλ. παράγραφο 5.2).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το LANROD δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους λόγω της έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

Τρόπος χορήγησης

Το LANROD χορηγείται με εν τω βάθει υποδόρια ένεση στο άνω έξω τεταρτημόριο του γλουτού ή στο άνω έξω μέρος του μηρού.

Για ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν σταθερή δόση LANROD, το προϊόν μπορεί να χορηγηθεί, μετά από κατάλληλη εκπαίδευση, είτε από τον ίδιο τον ασθενή ή από κάποιο εκπαιδευμένο άτομο. Σε περίπτωση αυτοχορήγησης, η ένεση πρέπει να γίνεται στο άνω έξω μέρος του μηρού.

Η απόφαση για χορήγηση είτε από τον ίδιο τον ασθενή είτε από κάποιο εκπαιδευμένο άτομο πρέπει να λαμβάνεται από έναν επαγγελματία υγείας.

Ανεξάρτητα από το σημείο της ένεσης, το δέρμα δεν πρέπει να διπλώνεται και η βελόνα πρέπει να εισέρχεται γρήγορα σε όλο το μήκος της, κάθετα στο δέρμα.

Τα σημεία της ένεσης πρέπει να εναλλάσσονται μεταξύ της αριστερής και της δεξιάς πλευράς του σώματος.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη λανρεοτίδη, στη σωματοστατίνη ή σε ανάλογα πεπτίδια ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η λανρεοτίδη μπορεί να μειώσει την κινητικότητα της χοληδόχου κύστης και να οδηγήσει σε σχηματισμό χολολίθων. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς μπορεί να χρειάζεται να παρακολουθούνται περιοδικά. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου υπήρξαν αναφορές χολόλιθων που οδήγησαν σε επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένων της χολοκυστίτιδας, της χολαγγειίτιδας και της παγκρεατίτιδας, που χρειάστηκαν χολοκυστεκτομή σε ασθενείς που λάμβαναν λανρεοτίδη. Εάν υπάρχει υποψία επιπλοκών της χολολιθίασης, διακόψετε τη λήψη της λανρεοτίδης και αντιμετωπίστε κατάλληλα.

Φαρμακολογικές μελέτες σε ζώα και ανθρώπους δείχνουν ότι η λανρεοτίδη, όπως η σωματοστατίνη και άλλα ανάλογα σωματοστατίνης, αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης και γλυκαγόνης. Επομένως, ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με λανρεοτίδη μπορεί να εμφανίσουν υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία. Κατά την έναρξη της θεραπείας με λανρεοτίδη ή όταν αλλάζει η δόση, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα και σε περίπτωση ύπαρξης αντιδιαβητικής αγωγής να γίνεται ανάλογη προσαρμογή της δοσολογίας της.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λανρεοτίδη σε ασθενείς με μεγαλακρία, έχει παρατηρηθεί ελαφρά μείωση στη λειτουργία του θυρεοειδούς, όμως ο κλινικός υποθυρεοειδισμός είναι σπάνιος (<1%). Συνιστώνται έλεγχοι της θυρεοειδικής λειτουργίας όταν ενδείκνυται κλινικά.

Σε ασθενείς χωρίς υποκείμενα καρδιακά προβλήματα, η λανρεοτίδη μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του καρδιακού ρυθμού, χωρίς απαραίτητα να επιτευχθούν επίπεδα βραδυκαρδίας. Σε ασθενείς με καρδιακές διαταραχές πριν την έναρξη θεραπείας με λανρεοτίδη, μπορεί να προκληθεί φλεβοκομβική βραδυκαρδία. Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με λανρεοτίδη σε ασθενείς με βραδυκαρδία (βλ. παράγραφο 4.5).

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Οι φαρμακολογικές γαστρεντερικές επιδράσεις της λανρεοτίδης μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της εντερικής απορρόφησης συγχρηγούμενων φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης. Ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης με λανρεοτίδη μπορεί να ελαττώσει τη σχετική βιοδιαθεσιμότητα της κυκλοσπορίνης. Επομένως μπορεί να χρειαστεί η προσαρμογή της δόσης της κυκλοσπορίνης ώστε να διατηρηθούν τα θεραπευτικά επίπεδα.

Είναι απίθανο να συμβούν αλληλεπιδράσεις με φάρμακα υψηλής δέσμευσης στο πλάσμα, λόγω της μέτριας πρόσδεσης της λανρεοτίδης στις πρωτεΐνες του ορού.

Υπάρχουν περιορισμένα δημοσιευμένα στοιχεία τα οποία δείχνουν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης και βρωμοκρυπτίνης μπορεί να αυξήσει τη διαθεσιμότητα της βρωμοκρυπτίνης.

Ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων που προκαλούν βραδυκαρδία (π.χ. β-αναστολείς) μπορεί να έχουν προσθετική επίδραση στην ελαφρά μείωση του καρδιακού ρυθμού η οποία σχετίζεται με τη

λανρεοτίδη. Η προσαρμογή των δόσεων τέτοιων συγχωρηγούμενων φαρμάκων μπορεί να είναι αναγκαία.

Περιορισμένα διαθέσιμα δημοσιευμένα δεδομένα δείχνουν ότι τα ανάλογα σωματοστατίνης μπορεί να μειώσουν τη μεταβολική κάθαρση ουσιών, για τις οποίες είναι γνωστό ότι μεταβολίζονται από ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην καταστολή της αυξητικής ορμόνης. Εφ' όσον δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι τη λανρεοτίδη μπορεί να έχει αυτή την επίδραση, άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4 και τα οποία έχουν χαμηλό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. κινιδίνη, τερφεναδίνη) πρέπει να χορηγούνται με προσοχή.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Μελέτες σε ζώα κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης δεν έδειξαν τερατογόνες επιδράσεις σχετιζόμενες με τη λανρεοτίδη.

Στοιχεία από περιορισμένο αριθμό εγκύων γυναικών οι οποίες εκτέθηκαν σε λανρεοτίδη δεν δείχνουν ανεπιθύμητες επιδράσεις της λανρεοτίδης στην κύηση ή στην υγεία του εμβρύου / νεογέννητου. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν διαθέσιμα άλλα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα.

Καθώς οι μελέτες σε ζώα δεν είναι πάντα προγνωστικές της απόκρισης σε ανθρώπους, η λανρεοτίδη πρέπει να χορηγείται σε εγκύους μόνο εφ' όσον είναι απολύτως απαραίτητο.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Καθώς πολλά φάρμακα απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, η λανρεοτίδη πρέπει να χορηγείται με προσοχή κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

##### Γονιμότητα

Μειωμένη γονιμότητα παρατηρήθηκε σε θήλεις αρουραίους λόγω της αναστολής της έκκρισης GH με δόσεις οι οποίες ήταν αρκετά μεγαλύτερες από αυτές που χορηγούνται σε ανθρώπους ως θεραπευτικές δόσεις.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το LANROD έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Ωστόσο, με τη χορήγηση LANROD έχει αναφερθεί ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8). Αν κάποιος ασθενής επηρεαστεί, δεν πρέπει να οδηγήσει ή να χειριστεί μηχανήματα.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες από ασθενείς με μεγαλακρία και όγκους GEP-NET στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με λανρεοτίδη, κατατάσσονται στα αντίστοιχα οργανικά συστήματα με βάση τη συχνότητα ως εξής:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), μη συχνές ( $\geq 1/1000$  έως  $< 1/100$ ) μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι συχνότερα αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, μετά τη θεραπεία με λανρεοτίδη είναι γαστρεντερικές διαταραχές (συχνότερα αναφερόμενες είναι η διάρροια και το κοιλιακό άλγος, συνήθως ήπιας ή μέτριας έντασης και παροδικές), χολολιθίαση (συνήα ασυμπτωματική) και τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (πόνος, οζίδια και σκληρύνσεις).

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι παρόμοιο για όλες τις ενδείξεις.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Μη συχνές (≥1/1,000 έως <1/100)	Εμπειρία για την ασφάλεια μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (μη γνωστής συχνότητας)
Λοιμώξεις και μολύνσεις				Απόστημα στο σημείο της ένεσης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Υπογλυκαιμία, μειωμένη όρεξη**, υπεργλυκαιμία, σακχαρώδης διαβήτης		
Ψυχιατρικές διαταραχές			Αϋπνία*	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη, κεφαλαλγία, λήθαργος**		
Καρδιακές διαταραχές		Φλεβοκομβική βραδυκαρδία*		
Αγγειακές διαταραχές			Εξάψεις*	
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια, μαλακά κόπρανα*, κοιλιακό άλγος	Ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, διάταση κοιλίας, κοιλιακή δυσφορία, δυσπεψία στεατόρροια*	Αποχρωματισμένα κόπρανα*	Παγκρεατίτιδα
Ηπατικές και χολικές διαταραχές	Χολολιθίαση	Διάταση χοληφόρων*		Χολοκυστίτιδα, χολαγγειίτιδα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυοσκελετικός πόνος**, μυαλγία**		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Αλωπεκία, υποτρίχωση*		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		Εξασθένηση, κόπωση, αντίδραση στο σημείο της ένεσης (πόνος, μάζα, σκλήρυνση, οζίδιο, κνησμός)		
Εξετάσεις		ALAT αυξημένη*, ASAT μη φυσιολογική*, ALAT μη φυσιολογική*, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη*, γλυκόζη αίματος αυξημένη*, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη αυξημένη*, μείωση βάρους, μειωμένα παγκρεατικά ένζυμα**	ASAT αυξημένη*, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη*, χολερυθρίνη αίματος μη φυσιολογική*, νάτριο αίματος μειωμένο*	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού				Αλλεργικές αντιδράσεις

<b>συστήματος</b>				(περιλαμβάνονται αγγειοίδημα, αναφυλαξία, υπερευαισθησία)
-------------------	--	--	--	---

\* με βάση ένα σύνολο μελετών που διεξήχθησαν σε ασθενείς με ακρομεγαλία

\* με βάση ένα σύνολο μελετών που διεξήχθησαν σε ασθενείς με όγκους GEP-NET

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του

Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ενδείκνυται συμπτωματική αντιμετώπιση.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Ορμόνες υπόφυσης και υποθαλάμου και ανάλογες ουσίες, σωματοστατίνη και ανάλογες ουσίες, κωδικός ATC: H01C B03

#### Μηχανισμός δράσης

Η λανρεοτίδη είναι ένα οκταπεπτιδικό ανάλογο της φυσικής σωματοστατίνης. Όπως η σωματοστατίνη, η λανρεοτίδη είναι αναστολέας πολλών ενδοκρινικών, νευροενδοκρινικών, εξωκρινικών και παρακρινικών μηχανισμών. Η λανρεοτίδη έχει υψηλή συγγένεια για τους ανθρώπινους υποδοχείς σωματοστατίνης (SSTR) 2 και 5 και μειωμένη συγγένεια πρόσδεσης ως προς τους ανθρώπινους υποδοχείς SSTR 1, 3 και 4. Ο πρωτεύων μηχανισμός που θεωρείται υπεύθυνος για την αναστολή της GH θεωρείται ότι είναι η δραστηριότητα στους ανθρώπινους υποδοχείς SSTR 2 και 5. Η λανρεοτίδη είναι πιο δραστική από τη φυσική σωματοστατίνη και εμφανίζει μακρύτερη διάρκεια δράσης.

Η λανρεοτίδη, όπως η σωματοστατίνη, εμφανίζει μια γενική εξωκρινή αντι-εκκριτική δράση. Αναστέλλει τη βασική έκκριση μοτιλίνης, γαστρικού ανασταλτικού πεπτιδίου και παγκρεατικού πολυπεπτιδίου, όμως δεν έχει σημαντική επίδραση στην έκκριση σεκρετίνης σε κατάσταση νηστείας ή γαστρίνης. Επιπρόσθετα, μειώνει τα επίπεδα χρωμογρανίνης A στο πλάσμα και 5-HIAA (5-υδροξύ ινδολοξικό οξύ) στα ούρα στους ασθενείς με όγκους GEP-NET και αυξημένα επίπεδα αυτών των καρκινικών δεικτών. Η λανρεοτίδη αναστέλλει σημαντικά τις μεταγευματικές αυξήσεις της ροής του αίματος της άνω μεσεντέριας αρτηρίας, καθώς και τη ροή αίματος της πυλαίας φλέβας. Η λανρεοτίδη μειώνει σημαντικά τη νηστιδική έκκριση ύδατος, νατρίου, καλίου και χλωρίου που διεγείρεται από την προσταγλανδίνη E1. Η λανρεοτίδη μειώνει τα επίπεδα προλακτίνης σε ασθενείς με μεγαλακρία οι οποίοι λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία.

Σε μια ανοικτή μελέτη, χορηγήθηκε λανρεοτίδη 120mg ανά 28 ημέρες για 48 εβδομάδες σε 90 ασθενείς με μεγαλακρία οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και είχαν διαγνωσθεί με μακροαδένωμα της υπόφυσης. Οι ασθενείς οι οποίοι αναμενόταν να χρειαστούν χειρουργική επέμβαση υπόφυσης ή ακτινοθεραπεία κατά την διάρκεια της περιόδου της μελέτης αποκλείστηκαν.

Παρατηρήθηκε μείωση στο μέγεθος του όγκου  $\geq 20\%$  στο 63% των ασθενών (95% CI: 52%-73%). Την εβδομάδα 48, Η μέση ποσοστιαία μείωση του μεγέθους του όγκου ήταν 26,8%, τα επίπεδα GH ήταν κάτω από 2,5  $\mu\text{g} / \text{L}$  στο 77,8% των ασθενών και τα επίπεδα του IGF-1 ομαλοποιήθηκαν στο 50%. Ομαλοποιημένα επίπεδα IGF-1 σε συνδυασμό με επίπεδα GH κάτω από 2,5  $\mu\text{g} / \text{L}$  παρατηρήθηκαν στο 43,5% των ασθενών. Οι περισσότεροι ασθενείς ανέφεραν σαφή ανακούφιση από συμπτώματα της μεγαλακρίας όπως κόπωση, υπερβολική εφίδρωση, αρθραλγία και οίδημα των μαλακών ιστών. Από την εβδομάδα 12 και μετά παρατηρήθηκε τόσο πρόωμη όσο και διατηρούμενη μείωση του μεγέθους του όγκου, καθώς και των επιπέδων GH και IGF-1.

Μια φάσης III, καθορισμένης διάρκειας, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή 96 εβδομάδων της λανρεοτίδης διεξήχθη σε ασθενείς με γαστροεντεροπαγκρεατικούς νευροενδοκρινείς όγκους για την αξιολόγηση της αντιπολλαπλασιαστικής επίδρασης της λανρεοτίδης.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν λανρεοτίδη 120 mg ανά 28 ημέρες (n=101) ή εικονικό φάρμακο (n=103). Η τυχαιοποίηση ήταν στρωματοποιημένη ως προς την προγενέστερη θεραπεία κατά την εισαγωγή και την παρουσία/απουσία εξέλιξης της νόσου κατά την αξιολόγηση αναφοράς, όπως αξιολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.0 (Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους) κατά τη διάρκεια μιας φάσης διαλογής 3 έως 6 μηνών. Οι ασθενείς είχαν μεταστατική ή/και τοπικά προχωρημένη μη εγχειρήσιμη νόσο με ιστολογικά επιβεβαιωμένους καλά ή μετρίως καλά διαφοροποιημένους όγκους πρωτογενώς εντοπισμένους στο πάγκρεας (44,6% των ασθενών), το μέσο έντερο (35,8%), το οπίσθιο έντερο (6,9%) ή άλλης/άγνωστης πρωτοπαθούς εντόπισης (12,7%).



Το 69% των ασθενών με όγκους GEP-NET είχαν όγκο βαθμού 1 (G1), καθορισμένου είτε με δείκτη πολλαπλασιασμού Ki67  $\leq 2\%$  (50,5% του συνολικού πληθυσμού ασθενών) ή με μιτωτικό δείκτη  $< 2$  μιτώσεις/10 HPF (18,5% του συνολικού πληθυσμού ασθενών) και το 30% των ασθενών με όγκους GEP-NET είχαν όγκους στην κατώτερη περιοχή του βαθμού 2 (G2) (που ορίζονταν με δείκτη Ki67  $> 2\% - \leq 10\%$ ). Ο βαθμός δεν ήταν διαθέσιμος για το 1% των ασθενών. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με όγκους GEP-NET βαθμού 2 με υψηλότερο κυτταρικό δείκτη πολλαπλασιασμού (Ki 67  $> 10\% - \leq 20\%$ ) και νευροενδοκρινή καρκινώματα GEP βαθμού 3 (δείκτης Ki 67  $> 20\%$ ).

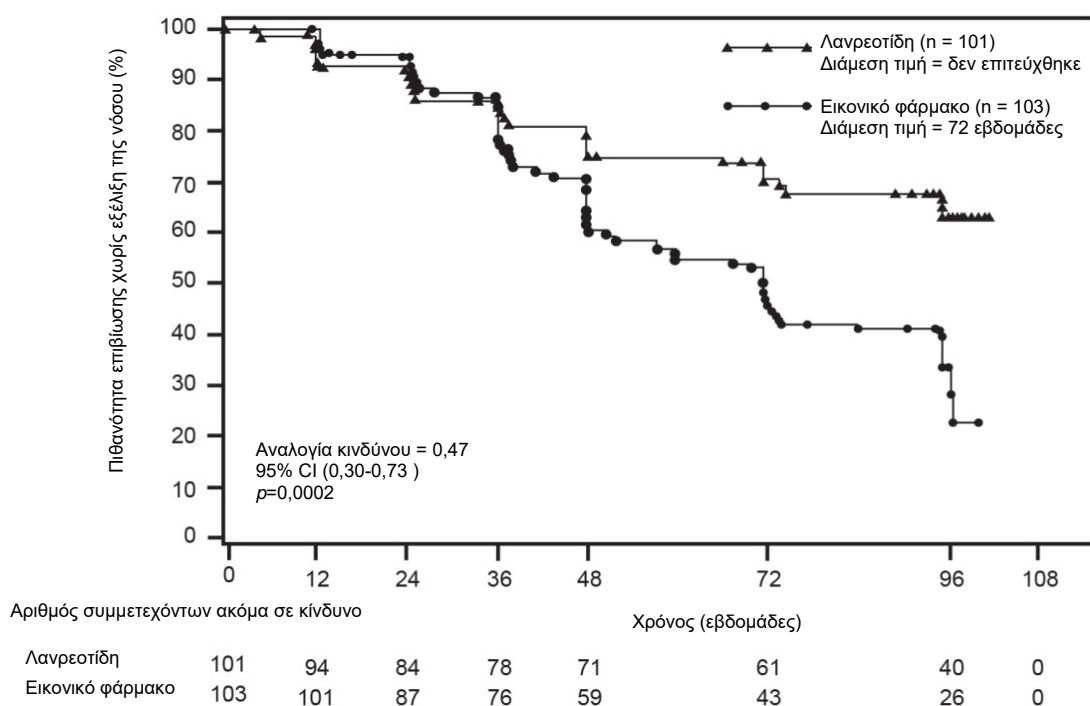
Συνολικά, το 52,5% των ασθενών είχε ηπατικό φορτίο όγκου  $\leq 10\%$ , το 14,5% είχε ηπατικό φορτίο όγκου  $> 10$  και  $\leq 25\%$  ενώ το 33% είχε ηπατικό φορτίο όγκου  $> 25\%$ .

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), η οποία μετρήθηκε ως ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου βάσει των κριτηρίων RECIST 1.0 ή μέχρι τον θάνατο εντός 96 εβδομάδων μετά τη χορήγηση της πρώτης θεραπείας. Η ανάλυση της PFS πραγματοποιήθηκε με ανεξάρτητη ακτινολογική αξιολόγηση της εξέλιξης της νόσου μέσω κεντρικής ανασκόπησης.

Πίνακας 1: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της μελέτης φάσης III

Διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (εβδομάδες)		Αναλογία κινδύνου (95% CI)	Μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου	τιμή p
Ianreotide (n=101)	Εικονικό φάρμακο (n=103)			
> 96 εβδομάδες	72.00 εβδομάδες (95% CI : 48,57, 96,00)	0,470 (0,304, 0,729)	53%	0,0002

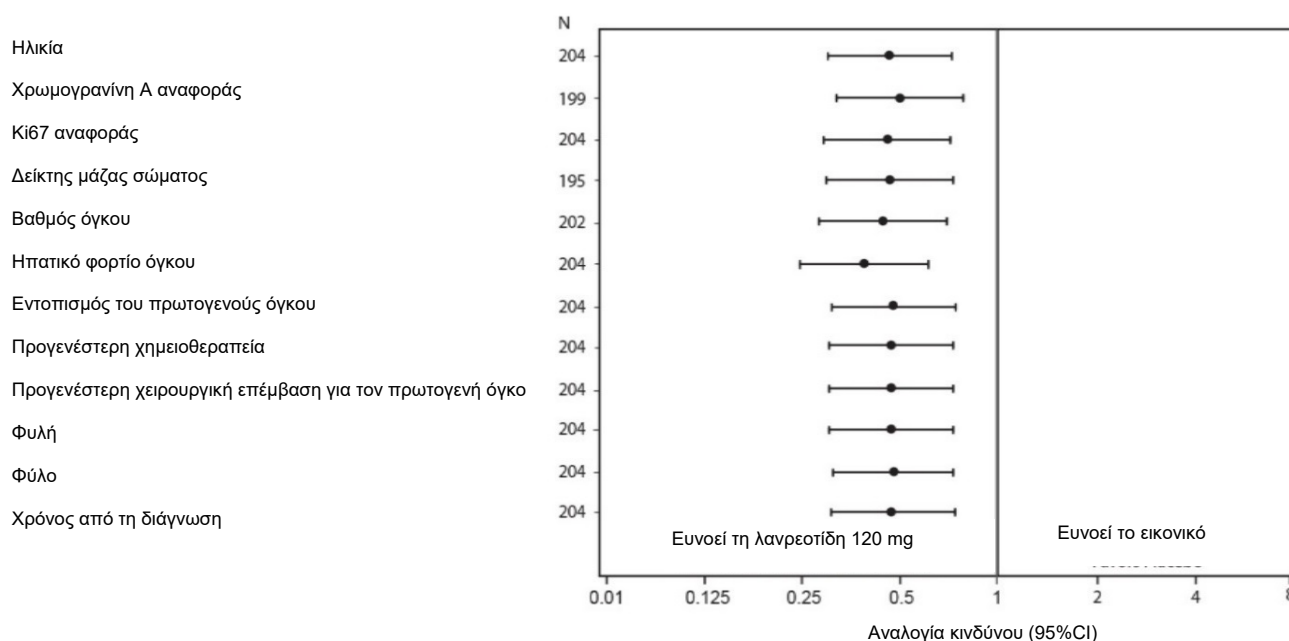
Εικόνα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)



Η ωφέλιμη επίδραση της λανρεοτίδης στη μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή του θανάτου ήταν σταθερή ανεξάρτητα από τον εντοπισμό του πρωτογενούς όγκου, το ηπατικό φορτίο όγκου, προγενέστερη χημειοθεραπεία, το Ki67 κατά την αξιολόγηση αναφοράς, τον βαθμό όγκου ή άλλα προκαθορισμένα χαρακτηριστικά, όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.

Ένα κλινικά σχετιζόμενο όφελος της θεραπείας με λανρεοτίδη παρατηρήθηκε σε ασθενείς με όγκους παγκρεατικής, μεσεντερικής ή άλλης/ μη γνωστής προέλευσης, όπως στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης. Ο περιορισμένος αριθμός ασθενών με όγκους οπίσθιου εντέρου (14/2014) συνετέλεσε στη δυσκολία ερμηνείας των αποτελεσμάτων σε αυτή την υποομάδα. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υπέδειξαν όφελος της λανρεοτίδης σε αυτούς τους ασθενείς.

Εικόνα 2 – Αποτελέσματα της ανάλυσης των συμμεταβλητών των αναλογικών κινδύνων Cox της PFS



Σημείωση: Όλες οι ΑΚ είναι ο σχετικός κίνδυνος για τη λανρεοτίδη Autogel έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Τα αποτελέσματα για τις συμμεταβλητές εξάγονται από χωριστά μοντέλα αναλογικού κινδύνου Cox με όρους για τη θεραπεία, την εξέλιξη κατά την αξιολόγηση αναφοράς, την προγενέστερη θεραπεία κατά την εισαγωγή και τον όρο που επισημαίνεται στον κάθετο άξονα.

Στο 45,6% (47/103) των ασθενών έγινε μεταπήδηση από το εικονικό φάρμακο στη λανρεοτίδη ανοικτής επισήμανσης στη μελέτη επέκτασης.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων απαλλάσσεται από την υποχρέωση υποβολής αποτελεσμάτων μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει λανρεοτίδη σε όλες τις υποομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού όσον αφορά τη μεγαλακρία και τον υποφυσιακό γιγαντισμό (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει κατατάξει τους γαστροεντεροπαγκρεατικούς νευροενδοκρινείς όγκους (εξαιρώντας το νευροβλάστωμα, το νευρογαγγλιοβλάστωμα και το φαιοχρωμοκύτωμα) στον κατάλογο των τάξεων προς απαλλαγή.

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι εγγενείς φαρμακοκινητικές παράμετροι της λανρεοτίδης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιείς εθελοντές έδειξαν περιορισμένη εξωαγγειακή κατανομή, με όγκο κατανομής σταθερής κατάστασης 16,1 L. Η ολική κάθαρση ήταν 23,7 L/h, ο τελικός χρόνος ημιζωής ήταν 1,14 h και ο μέσος χρόνος παραμονής ήταν 0,68 h.

Σε μελέτες αξιολόγησης της απέκκρισης, λιγότερο από 5% της λανρεοτίδης απεκκρίθηκε στα ούρα και λιγότερο από 0,5% ανακτήθηκε αμετάβλητο στα κόπρανα, το οποίο υποδεικνύει κάποιο βαθμό χολικής απέκκρισης.

Μετά από εν τω βάθει υποδόρια χορήγηση λανρεοτίδης 60, 90 και 120 mg σε υγιείς εθελοντές, οι συγκεντρώσεις της λανρεοτίδης αυξάνονται ώστε να επιτευχθούν μέγιστες συγκεντρώσεις ορού 4,25, 8,39 και 6,79 ng/mL, αντίστοιχα. Αυτές οι τιμές C<sub>max</sub> επιτυγχάνονται κατά τη διάρκεια της πρώτης ημέρας μετά τη χορήγηση σε 8, 12 και 7 ώρες (διάμεσες τιμές). Μετά τα κορυφαία επίπεδα της λανρεοτίδης στον ορό, οι συγκεντρώσεις του μειώνονται αργά ακολουθώντας κινητική πρώτης τάξης, με τελικό χρόνο ημιζωής στις 23,3, 27,4 και 30,1 ημέρες, αντίστοιχα. Τέσσερις εβδομάδες μετά τη χορήγηση, τα μέσα επίπεδα της λανρεοτίδης στον ορό ήταν 0,9, 1,11 και 1,69 ng/mL, αντίστοιχα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν 73,4, 69,0 και 78,4%, αντίστοιχα.

Μετά από εν τω βάθει υποδόρια χορήγηση λανρεοτίδης 60, 90 και 120 mg σε ασθενείς με μεγαλακρία, οι συγκεντρώσεις της λανρεοτίδης αυξάνονται ώστε να επιτευχθούν μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό 1,6, 3,5 και 3,1 ng/mL, αντίστοιχα. Αυτές οι τιμές C<sub>max</sub> επιτυγχάνονται κατά τη διάρκεια της πρώτης ημέρας μετά τη χορήγηση σε 6, 6 και 24 ώρες, αντίστοιχα. Μετά τα κορυφαία επίπεδα της λανρεοτίδης στον ορό, οι συγκεντρώσεις του μειώνονται αργά ακολουθώντας κινητική πρώτης τάξης και 4 εβδομάδες μετά τη χορήγηση τα μέσα επίπεδα της λανρεοτίδης στον ορό ήταν 0,7, 1,0 και 1,4 ng/mL, αντίστοιχα.

Επίπεδα σταθερής κατάστασης της λανρεοτίδης στον ορό επιτεύχθηκαν μετά από 4 ενέσεις ανά 4 εβδομάδες, κατά μέσο όρο. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσεων ανά εβδομάδες, οι μέσες τιμές της C<sub>max</sub> σε σταθερή κατάσταση ήταν 3,8, 5,7 και 7,7 ng/mL για 60, 90 και 120 mg αντίστοιχα, ενώ οι μέσες τιμές C<sub>min</sub> που επιτεύχθηκαν ήταν 1,8, 2,5 και 3,8 ng/mL. Ο δείκτης διακύμανσης μεταξύ της κορυφαίας και κατώτατης τιμής ήταν μέτριος και κυμαινόταν από 81 έως 108%.

Μετά από εν τω βάθει υποδόρια χορήγηση λανρεοτίδης 60, 90 και 120 mg σε ασθενείς με μεγαλακρία, παρατηρήθηκαν γραμμικά προφίλ φαρμακοκινητικής απελευθέρωσης.

Τα κατώτατα επίπεδα της λανρεοτίδης στον ορό που επιτεύχθηκαν μετά από τρεις εν τω βάθει υποδόριες ενέσεις λανρεοτίδης 60, 90 ή 120mg, οι οποίες χορηγήθηκαν ανά 28 ημέρες είναι παρόμοια με τα κατώτατα επίπεδα σταθερής κατάστασης της λανρεοτίδης στον ορό που επιτεύχθηκαν σε ασθενείς με μεγαλακρία, οι οποίοι προηγουμένως είχαν λάβει θεραπεία με ενδομυϊκή χορήγηση μικροσωματιδίων παρατεταμένης αποδέσμευσης της λανρεοτίδης 30 mg ανά 14, 10 ή 7 μέρες, αντίστοιχα.

Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε 290 ασθενείς με όγκους GEP-NET που λάμβαναν λανρεοτίδη 120 mg, παρατηρήθηκε ταχεία αρχική απελευθέρωση με μέσες τιμές C<sub>max</sub> 7,49 ± 7,58 ng/mL οι οποίες επιτεύχθηκαν μέσα στην πρώτη ημέρα μετά από μια εφάπαξ ένεση. Συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης επιτεύχθηκαν μετά από 5 ενέσεις λανρεοτίδης 120 mg ανά 28 ημέρες και διατηρήθηκαν μέχρι την τελευταία αξιολόγηση (μέχρι 96 εβδομάδες μετά την πρώτη ένεση). Σε σταθερή κατάσταση οι μέσες τιμές C<sub>max</sub> ήταν 13,9 ± 7,44 ng/mL και τα μέσα κατώτατα επίπεδα στον ορό ήταν 6,56 ± 1,99 ng/mL. Η μέση φαινομενική τελική ημι-ζωή ήταν 49,8 ± 28,0 ημέρες.

#### Νεφρική/Ηπατική ανεπάρκεια

Ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζουν μείωση κατά περίπου 2 φορές της ολικής κάθαρσης της λανρεοτίδης στον ορό, με επακόλουθη αύξηση του χρόνου ημιζωής και της AUC. Σε ασθενείς με μέτρια έως βαριά ηπατική ανεπάρκεια παρατηρήθηκε μείωση της κάθαρσης (30%). Ο όγκος κατανομής και ο μέσος χρόνος παραμονής αυξήθηκε σε ασθενείς με όλους τους βαθμούς ηπατικής ανεπάρκειας.

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην κάθαρση της λανρεοτίδης σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση ασθενών με όγκους GEP-NET που ελάμβαναν θεραπεία με λανρεοτίδη, όπου συμπεριλαμβάνονταν 165 ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (106 και 59, αντίστοιχα). Δεν μελετήθηκαν ασθενείς με όγκους GEP-NET και βαριά ανεπάρκεια της νεφρικής λειτουργίας.

Δεν μελετήθηκαν ασθενείς με όγκους GEP-NET και ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία κατά Child-Pugh).

Δεν είναι απαραίτητο να μεταβληθεί η εναρκτήρια δόση σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, καθώς σε αυτούς τους πληθυσμούς οι συγκεντρώσεις της λανρεοτίδης στον ορό αναμένεται να είναι εντός του εύρους των ασφαλών ανεκτών συγκεντρώσεων στον ορό για υγιείς ανθρώπους.

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Τα ηλικιωμένα άτομα εμφανίζουν αύξηση στον χρόνο ημιζωής και στο μέσο χρόνο παραμονής, σε σύγκριση με υγιείς νέους ανθρώπους. Δεν είναι απαραίτητο να αλλαχθεί η εναρκτήρια δόση σε ηλικιωμένους ασθενείς, καθώς σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών οι συγκεντρώσεις της λανρεοτίδης στον ορό αναμένεται να βρίσκεται εντός του εύρους των ασφαλών ανεκτών συγκεντρώσεων στον ορό για υγιείς ανθρώπους.

Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 122 ασθενείς με όγκους GEP-NET ηλικίας 65 έως 85 ετών, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση της ηλικίας στην κάθαρση και στον όγκο κατανομής της λανρεοτίδης.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Επιδράσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή συσχέτιση με την κλινική χρήση.

Σε μελέτες καρκινογένεσης με βιολογικές δοκιμασίες που διεξήχθησαν σε αρουραίους και ποντίκια, δεν παρατηρήθηκαν συστηματικές νεοπλασματικές αλλαγές σε δόσεις αρκετά μεγαλύτερες από αυτές που χορηγούνται σε ανθρώπους ως θεραπευτικές δόσεις. Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υποδόριων όγκων στα σημεία ένεσης, πιθανώς λόγω της αυξημένης συχνότητας χορήγησης δόσεων στα ζώα (καθημερινά), σε σχέση με τη μηνιαία δόσολογία στους ανθρώπους και γι' αυτό δεν μπορεί να γίνει κλινικός συσχετισμός.

Σε τυπικές σειρές εξετάσεων *in vitro* και *in vivo*, η λανρεοτίδη δεν έδειξε κανένα γονιδιοτοξικό δυναμικό.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Ενέσιμο ύδωρ.

Παγόμορφο οξικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 έτη

Μετά το άνοιγμα της προστατευτικής θήκης αλουμινίου, το προϊόν πρέπει να χορηγείται αμέσως.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσεται σε ψυγείο σε θερμοκρασία (2–8°C στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Με την προϋπόθεση ότι το προϊόν ήταν φυλαγμένο στη σφραγισμένη θήκη, σε μέγιστη θερμοκρασία 40° C για συνολικά έως 24 ώρες, το προϊόν μπορεί να επαναφυλαχθεί στο ψυγείο (ο αριθμός των διακυμάνσεων της θερμοκρασίας δεν πρέπει να υπερβαίνει τις τρεις φορές) για συνέχιση της φύλαξης και μετέπειτα χρήση.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το LANROD διατίθεται σε προγεμισμένη σύριγγα (από πολυπροπυλένιο με θερμοπλαστικό ελαστομερές ελαστικό πώμα εμβόλου σφραγισμένη με καπάκι πολυπροπυλενίου), η οποία είναι τοποθετημένη σε πλαστικό δίσκο και σφραγισμένη εντός μιας θήκης αλουμινίου, μαζί με μια ξεχωριστά συσκευασμένη αυτόματη συσκευή μίας χρήσης με ασφάλεια βελόνας. Και τα δύο συσκευάζονται μέσα σε χάρτινο κουτί.

Κουτί με μία σύριγγα των 0,5 mL και μια βελόνα ασφαλείας στην ίδια συσκευασία (1,2 mm x 20 mm).

Πολυσυσκευασία με 3 κουτιά, όπου το καθένα περιέχει μία σύριγγα των 0,5 mL με μία βελόνα ασφαλείας εντός της ίδιας συσκευασίας (1,2 mm x 20 mm).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Το ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα είναι έτοιμο προς χρήση.

Για άμεση και εφάπαξ χρήση μετά το πρώτο άνοιγμα. Να μην χρησιμοποιείται εάν η θήκη έχει υποστεί φθορά ή έχει ανοιχθεί.

Είναι σημαντικό η ένεση του προϊόντος να γίνεται ακριβώς σύμφωνα με το φύλλο οδηγιών χρήσης που υπάρχει στη συσκευασία.

Η χρησιμοποιημένη συσκευή ένεσης πρέπει να απορρίπτεται σε καθορισμένο δοχείο για αιχμηρά αντικείμενα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΑΒΕΕ

Δερβενακίων 6

15351 Παλλήνη Αττικής

Ελλάδα

Τηλ.: +30 210 66 04 300

Fax: +30 210 66 66 749

E-mail: [info@pharmathen.com](mailto:info@pharmathen.com)

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]