

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Somatuline AutoSolution 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, als lanreotide-acetaat.

Elke voorgevulde injectiespuit bevat een oververzadigde oplossing van lanreotide-acetaat, overeenkomend met 0,246 mg lanreotide base per mg oplossing. Dit zorgt voor een werkelijke injectiedosis van resp. 60 mg, 90 mg of 120 mg lanreotide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

Witte tot lichtgele, viskeuze en oververzadigde oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Somatuline AutoSolution is geïndiceerd voor:

De behandeling van acromegalie.

Ter normalisering van de secretie van GH (groeihormoon) voor of na chirurgie en/of radiotherapie of indien operatie en/of radiotherapie geen optie is.

Behandeling van klinische symptomen van neuro-endocriene tumoren (NET) met eigenschappen van het carcinoïdsyndroom.

De behandeling van graad 1 en een subgroep van graad 2 (Ki67 index tot maximaal 10%) gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren (GEP-NET) van de middendarm, pancreas of onbekende oorsprong, met uitsluiting van oorsprong in de einddarm, bij volwassen patiënten met inoperabel lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte (zie rubriek 5.1).

Behandeling van primaire thyrotrope adenomen, indien chirurgie niet succesvol of onmogelijk is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Somatuline AutoSolution is verkrijgbaar in drie sterktes met 60 mg, 90 mg en 120 mg lanreotide.

Acromegalie

De aanbevolen startdosis is 60 tot 120 mg, toegediend per 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 wordt verkregen (gebaseerd op GH-spiegels onder de 1 ng/ml, genormaliseerde IGF-1-spiegels en/of verdwijnen van de symptomen), mag de dosis verlaagd worden.

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

Langetermijnmonitoring van de symptomen, GH- en IGF1-spiegels moet worden uitgevoerd zoals klinisch aangewezen.

Symptomen geassocieerd met neuro-endocriene tumoren (NET)

De aanbevolen startdosis is 60 tot 120 mg, toegediend per 28 dagen.

Daarna moet de dosis worden aangepast afhankelijk van de gradering van symptoom verbetering. De maximale aanbevolen dosis is 120 mg Somatuline AutoSolution 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 AutoSolution 120 mg. Bijvoorbeeld, patiënten die goed onder controle zijn met Somatuline AutoSolution 60 mg die om de 28 dagen wordt geïnjecteerd, kunnen om de 56 dagen worden behandeld met Somatuline AutoSolution 120 mg en patiënten die goed onder controle zijn met Somatuline AutoSolution 90 mg die om de 28 dagen wordt geïnjecteerd, kunnen om de 42 dagen worden behandeld met Somatuline AutoSolution 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 maximaal 10%) gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren (GEP-NET) van de middendarm, pancreas of onbekende oorsprong, met uitsluiting van oorsprong in de einddarm, bij volwassen patiënten met inoperabel lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte

De aanbevolen dosis is een injectie Somatuline AutoSolution 120 mg om de 28 dagen. De behandeling met Somatuline AutoSolution dient net zolang te worden voortgezet als nodig is voor tumorcontrole.

Primaire thyrotrope adenomen

De aanbevolen startdosis is 60 tot 120 mg, toegediend per 28 dagen. Bij onvoldoende respons, volgens de gemeten TSH- en thyroïdhormoonwaarden, kan de dosering worden aangepast.

Patiënten, die goed ingesteld zijn met een somatostatine-analoog, kunnen worden overgezet op Somatuline AutoSolution 120 mg om de 42 of 56 dagen.

Nier- en/of leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met verminderde nier- of leverfunctie is er geen dosisaanpassing nodig vanwege de grote therapeutische breedte van lanreotide (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten is er geen dosisaanpassing nodig, vanwege de grote therapeutische breedte van lanreotide (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Somatuline AutoSolution bij kinderen en adolescenten is niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Somatuline AutoSolution dient diep subcutaan te worden toegediend in het bovenste buitenkwadrant van de bil of bovenste buitenkant van het bovenbeen.

Bij patiënten die een stabiele dosering van Somatuline AutoSolution krijgen, kan het product worden toegediend, na een passende opleiding door een zorgverlener, door de patiënt zelf of door een getrainde persoon. In het geval van zelfinjectie dient de injectie te worden gegeven in de bovenste buitenkant van het bovenbeen.

De zorgverlener dient te beslissen of de toediening door de patiënt of door een getrainde persoon kan worden uitgevoerd.

Onafhankelijk van de injectieplaats mag er geen huidplooi opgenomen worden en dient de naald snel, in zijn volledige lengte, loodrecht op de huid te worden ingebracht.

De injectieplaats dient te worden afgewisseld tussen de rechter- en linkerzijde.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, somatostatine, of soortgelijke peptiden of voor één 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 vorming van galstenen. 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 leiden tot complicaties, waaronder cholecystitis, cholangitis en pancreatitis waarvoor cholecystectomie was vereist 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 mensen tonen aan dat lanreotide, evenals somatostatine en andere somatostatine-analogen, de secretie van insuline en glucagon remt. Hierdoor kunnen patiënten die met lanreotide worden behandeld last krijgen van hypoglycemie of hyperglycemie. Bloedglucosespiegels dienen gemonitord te worden als de behandeling met lanreotide wordt gestart, of wanneer de dosis wordt veranderd. Elke behandeling van diabetes dient hieraan overeenkomstig te worden aangepast.

Hypothyreoïdie:

Er werden lichte dalingen in de thyroïdfunctie gezien tijdens de behandeling met lanreotide bij patiënten met acromegalie, hoewel klinische hypothyreoïdie zeldzaam is. Thyroïdfunctietesten worden aanbevolen indien klinisch geïndiceerd.

Bradycardie:

Bij patiënten zonder onderliggende hartproblemen kan lanreotide leiden tot een afname van de hartfrequentie zonder de drempel van bradycardie te hoeven bereiken. Bij patiënten die lijden aan hartstoornissen voorafgaand aan de behandeling met lanreotide, kan sinusbradycardie optreden. Voorzichtigheid is geboden wanneer een behandeling met lanreotide wordt gestart 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, dunne ontlasting, 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 gastrointestinale effecten van lanreotide kunnen resulteren in een afname van de intestinale resorptie van gelijktijdig toegediende medicatie, inclusief cyclosporine. Gelijktijdige toediening van cyclosporine met lanreotide kan de relatieve biologische beschikbaarheid van cyclosporine verminderen en daarom kan het noodzakelijk zijn de dosis cyclosporine aan te passen om de therapeutische spiegels te kunnen handhaven.

Interacties met zeer plasma gebonden geneesmiddelen zijn onwaarschijnlijk, gezien de matige binding van lanreotide aan serumeiwitten.

Uit beperkte gepubliceerde gegevens blijkt 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 bradycardie-inducerende medicatie (bijv. bètablokkers) kan een additief effect hebben op de lichte verlaging van de hartfrequentie geassocieerd met lanreotide. Dosisaanpassingen van deze gelijktijdige medicatie kan noodzakelijk zijn.

De beperkte gepubliceerde gegevens die beschikbaar zijn wijzen erop dat somatostatine-analogen de metabole klaring kunnen verminderen van stoffen waarvan bekend zijn dat ze worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 enzymen, dat te wijten kan zijn aan de onderdrukking van groeihormoon. Omdat het niet uitgesloten kan worden dat lanreotide dit effect zou kunnen hebben, dienen andere geneesmiddelen die voornamelijk gemetaboliseerd worden door CYP3A4 en die een kleine therapeutische breedte hebben (bijv. quinidine, terfenadine) daarom met voorzichtigheid gebruikt te worden.

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 wordt uitgescheiden in de moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Somatuline AutoSolution mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Verminderde vruchtbaarheid werd waargenomen bij vrouwelijke ratten als gevolg van de remming van GH-secretie bij doses groter dan welke bij de mens bij therapeutische doses bereikt worden.

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

Somatuline AutoSolution heeft een geringe tot 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 bij Somatuline AutoSolution (zie rubriek 4.8). Indien dit bij een patiënt het geval is, dient hij/zij niet auto te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen gemeld bij patiënten die lijden aan acromegalie of GEP-NET, en die behandeld worden met lanreotide in klinische studies worden onder de betreffende orgaanklasse vermeld, volgens de volgende classificatie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $<1/100$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De meest voorkomende te verwachten bijwerkingen na behandeling met lanreotide zijn gastro-intestinale stoornissen (meest gemeld zijn diarree en buikpijn, meestal mild tot matig en van voorbijgaande aard), cholelithiasis (vaak asymptomatisch) en aandoeningen op de injectieplaats (pijn, nodules en verharding).

Het profiel van bijwerkingen is vergelijkbaar voor alle indicaties.

Stelsel/orgaanklassen	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $<1/100$)	Post-marketing veiligheidservaring (frequentie niet bekend)
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				Allergische reacties (waaronder angio-oedeem, anafylaxie,

				overgevoeligheid)
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>		Hypoglycemie, verminderde eetlust**, hyperglycemie, diabetes mellitus		
<i>Psychische stoornissen</i>			Slapeloosheid*	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		Duizeligheid, hoofdpijn, lethargie**		
<i>Hartaandoeningen</i>		Sinusbradycardie*		
<i>Bloedvataandoeningen</i>			Opvliegers*	
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Diarree, dunne ontlasting*, buikpijn	Misselijkheid, braken, constipatie, flatulentie, opgezetten buik, onprettig gevoel in de buik*, dyspepsie, steatorroe**	Verkleurde ontlasting*	Pancreas-exocriene insufficiëntie, pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Cholelithiase	Biliaire dilatatie*		Cholecystitis, cholangitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		Alopecia, hypotrichose*		
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>		Pijn in de skeletspieren**, myalgie**		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		Asthenie, vermoeidheid, reacties op de injectieplaats (pijn, massa, verharding, nodule, pruritus)		Abces in de injectieplaats
<i>Onderzoeken</i>		Verhoogde ALAT*, abnormale ASAT*, abnormale ALAT*, verhoogd bloedbilirubine*, verhoogd bloedglucose*, verhoogd geglycosyleerd	Verhoogde ASAT*, verhoogd alkalinefosfatase in het bloed*, abnormaal bloedbilirubine*, verlaagd	

		hemoglobine*, gewichtsverlies, afname van alvleesklierenzymen* *	natrium in het bloed*	
--	--	--	--------------------------	--

* Gebaseerd op verschillende onderzoeken bij patiënten met acromegalie.

** Gebaseerd op verschillende onderzoeken bij patiënten met GEP-NET.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bij een overdosis is symptomatische behandeling geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypofysaire en hypothalamische hormonen en analoge; Somatostatine en analoge ATC-code: H01C B03.

Werkingsmechanisme

Lanreotide is een octapeptide-analoog van natuurlijk somatostatine. Net als somatostatine is lanreotide een remmer van verschillende endocriene, neuro-endocriene, exocriene en paracriene functies. Lanreotide heeft een hoge affiniteit voor humaan somatostatinerceptoren (SSTR) 2 en 5 en een verminderde bindingsaffiniteit voor menselijke SSTR 1, 3 en 4. Activiteit op menselijk SSTR 2 en 5 is het primaire mechanisme dat verantwoordelijk geacht wordt voor GH-inhibitie. Lanreotide is werkzaam dan het natuurlijke somatostine en heeft een langere werkingsduur.

Lanreotide, als somatostatine, vertoont een algemene exocriene anti-secretoire actie. Het remt de basale secretie van motiline, maagremmende peptide en pancreaspolyptiden, maar heeft geen significant effect op de nuchtere secretine- of gastrinesecretie. Daarnaast verlaagt het de concentratie chromogranine A in het plasma en de concentratie 5-HIAA (5-hydroxy-indolazijnzuur) in urine bij patiënten met een GEP-NET en verhoogde concentraties van deze tumormarkers. Lanreotide remt aanzienlijk de maaltijdgeïnduceerde verhogingen in de a. mesenterica superior bloedstroom en de portaal veneuze bloedstroom.

Lanreotide vermindert significant de prostaglandine E1-gestimuleerde jejunale secretie van water, natrium, kalium en chloride. Lanreotide vermindert bij langdurige behandeling de prolactinespiegels bij patiënten met acromegalie.

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

In een ongecontroleerde open-label studie werd Somatuline AutoSolution 120 mg gedurende 48 weken om de 28 dagen toegediend bij 90 voorheen onbehandelde patiënten met acromegalie bij wie hypofyse-macroadenoom was gediagnosticeerd en die niet in aanmerking kwamen voor chirurgie of radiotherapie.

Hoewel het responspercentage geen statistische significantie bereikte, werd in week 48 werd een vermindering van het tumorvolume van $\geq 20\%$ waargenomen bij 56/89 van de patiënten (63%; 95% CI: 52% -73%).

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

Op week 48 waren de GH-concentraties lager dan 2,5 $\mu\text{g/l}$ bij 77,8% van de patiënten en de IGF-1-concentraties waren genormaliseerd bij 50%. Genormaliseerde IGF-1-spiegels in combinatie met GH-spiegels van lager dan 2,5 $\mu\text{g/l}$ werden waargenomen bij 43,5% van de patiënten.

De meeste patiënten rapporteerden een duidelijke verbetering in acromegalie-symptomen zoals hoofdpijn (38,7%), vermoeidheid (56,5%), overmatig transpireren (66,1%), artralgie (59,7%) en wekedelenzwellings (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 gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch, placebogecontroleerd fase III-onderzoek met een vaste duur van 96 weken naar Somatuline AutoSolution, met een vaste duur van 96 weken, werd uitgevoerd bij patiënten met een gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumor om het antiproliferatieve effect van lanreotide te evalueren.

Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 en kregen ofwel Somatuline AutoSolution 120 mg om de 28 dagen (n=101) ofwel placebo (n=103) toegediend. Randomisatie was gestratificeerd op basis van eerdere behandelingen bij begin van het onderzoek en de aanwezigheid/afwezigheid van progressie op baseline zoals beoordeeld aan de hand van RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) gedurende een screeningsperiode van 3 tot 6 maanden.

Patiënten hadden metastases en/of lokaal gevorderde inoperabele ziekte met histologisch bevestigde goed tot matig-goed gedifferentieerde tumoren die zich primair in de pancreas bevonden (44,6% patiënten), in de middendarm (35,8%), in de einddarm (6,9%) of op een andere/onbekende primaire locatie (12,7%).

69% van de patiënten met GEP-NET had tumor graad 1 (G1), gedefinieerd door ofwel een proliferatie-index Ki67 $\leq 2\%$ (50,5% van de totale patiëntenpopulatie) of een mitotische

index < 2 mitose/10 HPF (18,5% van de totale patiëntenpopulatie) en 30% van de patiënten met GEP-NET had tumoren in het lagere bereik van graad 2 (G2) (gedefinieerd door een Ki67 index > 2% - ≤ 10%). In 1% van de patiënten was de graad niet vastgesteld. De studie excludeerde patiënten met G2 GEP-NET met een hogere cellulaire proliferatie-index (Ki 67 > 10% - ≤ 20%) en G3 GEP neuro-endocriene carcinomen (Ki 67-index > 20%).

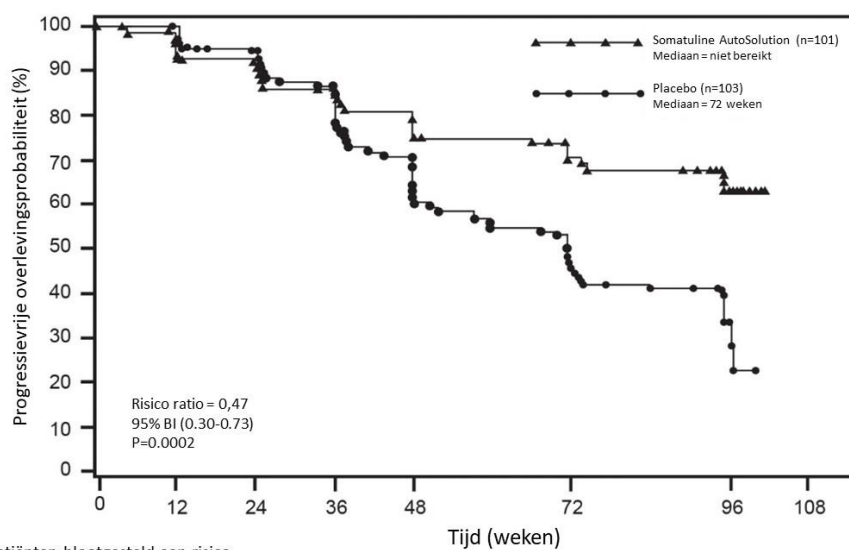
52,5% van de patiënten had een hepatische tumorlast van ≤ 10%, 14,5% een hepatische tumorlast van >10 en ≤ 25% en 33% had een hepatische tumorlast van > 25%.

Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS, progression-free survival), gemeten als de duur tot ofwel ziekteprogressie op basis van RECIST 1.0 ofwel overlijden binnen 96 weken na de eerste toediening. Voor de analyse van PFS werd gebruikgemaakt van onafhankelijke, centraal geëvalueerde radiologische beoordeling van progressie.

Tabel 1: Werkzaamheidsresultaten van het fase III-onderzoek

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

Figuur 1: Progressievrije overlevingscurves volgens Kaplan-Meier



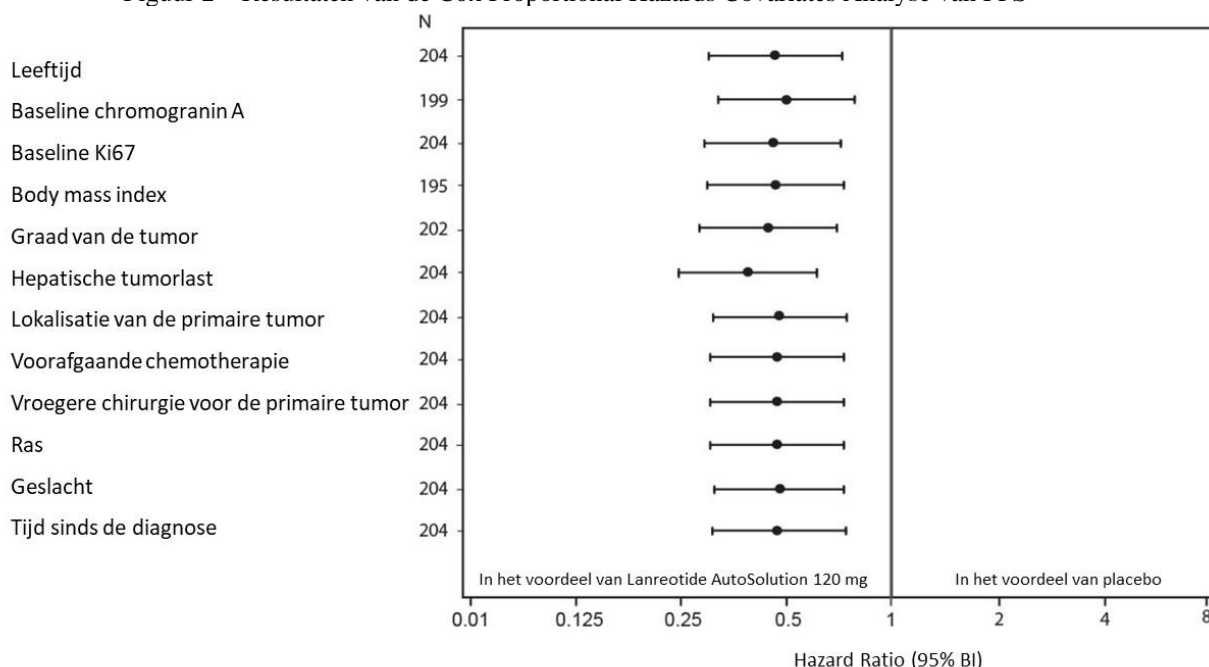
Aantal patiënten blootgesteld aan risico

Somatuline AS	101	94	84	78	71	61	40	0
Placebo	103	101	87	76	59	43	26	0

Het gunstige effect van lanreotide op het verlagen van het risico van progressie of overlijden was consistent, ongeacht de locatie van de primaire tumor, de hepatische tumorlast, eerdere chemotherapie, Ki67 op baseline, de graad van de tumor of overige vooraf gedefinieerde kenmerken zoals in Figuur 2 is aangegeven.

Er werd een klinisch relevant gunstig effect van de behandeling met Somatuline AutoSolution waargenomen bij patiënten met tumoren van de pancreas, de middendarm en van andere/onbekende origine in de totale onderzoekspopulatie. Het beperkte aantal patiënten met einddarmtumoren (14/204) dragen bij aan de moeilijkheid van het interpreteren van de resultaten in deze subgroep. De beschikbare gegevens suggereren geen voordeel van lanreotide bij deze patiënten.

Figuur 2 – Resultaten van de Cox Proportional Hazards Covariates Analyse van PFS



NB: Alle hazard ratio's vertegenwoordigen het relatieve risico van Somatuline AutoSolution t.o.v. een placebo. De resultaten voor covariaten zijn verkregen uit afzonderlijke Cox PH-modellen met termen voor behandeling, progressie op baseline, eerdere behandeling bij aanvang van het onderzoek, en de term die is aangegeven op de verticale as.

45,6% (47/103) van de patiënten nam deel aan een vervolgonderzoek waarbij sprake was van een crossover van placebo naar een open-label-opzet met Somatuline AutoSolution.

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 AutoSolution in alle subgroepen van pediatrische patiënten met acromegalie en pituitaire reuzengroei (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik). Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren (met uitzondering van neuroblastomen, ganglioneuroblastoom en feochromocytomen) op de lijst van vrijstellingen voor een categorie geplaatst.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

In studies welke excretie evalueerden werd minder dan 5% van de lanreotide uitgescheiden in de urine en minder dan 0,5% werd onveranderd teruggevonden in de feces, wat wijst op enige biliaire excretie.

Na een diep subcutane toediening van Somatuline AutoSolution 60 mg, 90 mg en 120 mg bij gezonde vrijwilligers, stijgen de lanreotide concentraties tot zij de gemiddelde maximale serumconcentraties van 4,25; 8,39 en 6,79 ng/ml bereikt hebben. Deze waarden van de C_{max} worden bereikt op de eerste dag na de toediening na 8, 12 en 7 uur (median waarden). Na de piek serumspiegels van lanreotide dalen de concentraties langzaam volgens een eerste orde kinetiek met een terminale eliminatie halfwaardetijd van respectievelijk 23,3; 27,4 en 30,1 dagen, en 4 weken na de toediening waren 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 een diep subcutane toediening van Somatuline AutoSolution 60 mg, 90 mg of 120 mg bij patiënten met acromegalie, stijgen de lanreotide concentraties tot zij de gemiddelde maximale serumconcentraties van 1,6; 3,5 en 3,1 ng/ml bereikt hebben. Deze waarden van de C_{max} worden bereikt op de eerste dag na de toediening na 6, 6 en 24 uur. Na de piek serumspiegels van lanreotide dalen de concentraties langzaam volgens een eerste orde kinetiek, en 4 weken na de toediening waren de gemiddelde lanreotide serumspiegels respectievelijk 0,7; 1,0 en 1,4 ng/ml.

Steady-state serumspiegels van lanreotide werden, gemiddeld genomen, bereikt na 4 injecties om de 4 weken. Na herhaalde toediening om de 4 weken was de gemiddelde waarde van de C_{max} bij steady state 3,8; 5,7 en 7,7 ng/ml voor respectievelijk 60 mg, 90 mg en 120 mg, de gemiddelde verkregen C_{min} waarden waren 1,8; 2,5 en 3,8 ng/ml. De piekdal fluctuatie index was matig variërend van 81 tot 108%.

Lineaire farmacokinetische afgifteprofielen werden waargenomen na een diepe subcutane toediening van Somatuline AutoSolution 60 mg, 90 mg en 120 mg bij patiënten met acromegalie.

In een farmacokinetische populatie-analyse bij 290 patiënten met GEP-NET, die werden behandeld met Somatuline AutoSolution 120 mg, werd een zeer snelle initiële afgifte waargenomen met gemiddelde C_{max} -waarden van $7,49 \pm 7,58$ ng/ml die werden bereikt op de eerste dag na een enkele injectie. Steady state-concentraties werden bereikt na 5 injecties met Somatuline AutoSolution 120 mg om de 28 dagen en deze werden behouden tot aan de laatste beoordeling (maximaal 96 weken na de eerste injectie). Bij steady-state

waren de gemiddelde C_{max} -waarden $13,9 \pm 7,44$ ng/ml, en de gemiddelde dalserumconcentraties waren $6,56 \pm 1,99$ ng/ml. De gemiddelde schijnbare terminale halfwaardetijd was $49,8 \pm 28,0$ dagen.

Nier-/ leverfunctiestoornissen

Personen met een ernstig verminderde nierfunctie laten een ongeveer tweevoudige vermindering van de totale serumklaring van lanreotide zien met een consequente toename van de halfwaardetijd en de AUC. Bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornissen is een vermindering van de klaring waargenomen (30%). Het distributievolume en de gemiddelde residentietijd waren verhoogd bij personen met alle gradaties van leverinsufficiëntie.

Er werd geen effect op de klaring van lanreotide waargenomen in een farmacokinetische populatie-analyse van patiënten met GEP-NET, waaronder 165 patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (respectievelijk 106 en 59) die met Somatuline AutoSolution werden behandeld. Patiënten met GEP-NET met een ernstige nierfunctiestoornis zijn niet onderzocht.

Patiënten met GEP-NET met een ernstige leverfunctiestoornis (op basis van de Child-Pugh-score) zijn niet onderzocht.

Het is niet noodzakelijk om de aanvangsdosis bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen aan te passen, omdat de verwachting is dat bij deze populaties de lanreotide serumconcentraties goed in het bereik van serumconcentraties zullen vallen die bij gezonde proefpersonen veilig getolereerd worden.

Ouderen

Ouderen laten een toename van de halfwaardetijd en de gemiddelde residentietijd zien, in vergelijking met gezonde jonge proefpersonen.

Het is niet nodig de aanvangsdosis bij oudere patiënten aan te passen, omdat de verwachting is dat bij deze populaties de lanreotide serumconcentraties goed in het bereik van serumconcentraties zullen vallen die bij gezonde proefpersonen veilig getolereerd worden.

In een farmacokinetische populatie-analyse van patiënten met GEP-NET, waaronder 122 patiënten in de leeftijd van 65 tot 85 jaar, werd geen effect van leeftijd waargenomen op de klaring en het verdelingsvolume van lanreotide.

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 carcinogeniteit bioassays studies uitgevoerd bij ratten en muizen zijn geen systemische neoplastische veranderingen waargenomen bij doses die hoger waren dan die bereikt worden bij de therapeutische doses voor de mens. Een verhoogde incidentie van subcutane tumoren werd waargenomen op de injectieplaats, waarschijnlijk als gevolg van de

verhoogde doseringsfrequentie bij dieren (dagelijks) in vergelijking met de maandelijkse dosering bij de mens en zou daarom niet klinisch relevant kunnen zijn.

In *in vitro* en *in vivo* standaard batterij testen, vertoonde lanreotide geen enkel 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 ijsazijn (voor pH aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na het openen van het beschermend gelamineerd zakje dient het product direct toegediend te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Enmaal 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 72 uur beneden 40°C werd bewaard en dat deze temperatuurschommeling maximaal 3 keer plaatsvindt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Somatuline AutoSolution wordt geleverd in een voorgevulde spuit van helder polypropyleen, uitgerust met een automatisch veiligheidssysteem, met plunjer met afsluitdop uit broombutylrubber, een injectienaald (roestvrij staal) en een plastic naaldkapje.

Elke gebruiksklare voorgevulde injectiespuit zit in een plastic schaalpje verpakt in een gelamineerd zakje en een kartonnen doos.

Somatuline AutoSolution 60 mg / 90 mg / 120 mg:

Doos met één voorgevulde spuit met een bevestigde injectienaald.

Bundelverpakkingen met 3 dozen met daarin een voorgevulde spuit en een 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 injectiespuit is klaar voor gebruik.

Voor onmiddellijk en eenmalig gebruik na eerste opening.

Het is belangrijk dat de injectie van het product wordt uitgevoerd zoals exact beschreven staat in de instructies in de patiëntenbijsluiter.

Niet gebruiken indien de gelamineerde binnenverpakking 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 Farmaceutica B.V.
Taurusavenue 33b
2132 LS Hoofddorp

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Somatuline AutoSolution 60 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit RVG 26301

Somatuline AutoSolution 90 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit RVG 26302

Somatuline AutoSolution 120 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit RVG 26303

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2002

Datum van laatste verlenging: 20 november 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken: 3, 4.2, 4.4, 4.5, 4.8, 5.1, 5.2, 5.3: 19 september 2023