

1. LEGEMIDLETS NAVN

Myrelez 60 mg, injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Myrelez 90 mg, injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Myrelez 120 mg, injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lanreotid (I.N.N.), 60 mg, 90 mg eller 120 mg (som acetat)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder en overmettet oppløsning av lanreotidacetat tilsvarende 0,246 mg lanreotidbase / mg oppløsning, som sikrer en faktisk injeksjon av henholdsvis 60 mg, 90 mg eller 120 mg lanreotid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

Hvit til blekgul halvfast formulering, praktisk talt fri for fremmedlegemer.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Myrelez er indisert for:

- Behandling av personer med akromegali når de sirkulerende nivåene av veksthormon (GH) og/eller insulinlignende vekstfaktor-1 (IGF-1) forblir unormale etter kirurgi og/eller strålebehandling, eller hos pasienter som ellers krever legemiddelbehandling.

- Behandling av gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer (GEP-NET) av grad 1 og et undersett av grad 2 (Ki67-indeks opptil 10 %) med midgut, pankreatisk eller ukjent opprinnelse, der opprinnelsesstedene i hindgut er utelukket, hos voksne pasienter med uresektabel lokalt fremskreden eller metastatisk sykdom. (se pkt. 5.1).

- Behandling av symptomer forbundet med neuroendokrine (særlig karsinoide) tumorer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Akromegali

Den anbefalte startdosen er 60 mg til 120 mg administrert hver 28. dag.

Dosen kan varieres i henhold til pasientens respons (vurdert etter symptomatologi og/eller biokjemisk effekt), eller i henhold til pasientens mulige erfaring med somatostatinanaloger.

Hos pasienter som tidligere har blitt behandlet med lanreotid 30 mg med en dose hver 14. dag, bør for eksempel startdosen med Myrelez være 60 mg hver 28. dag, og hos pasienter som tidligere har blitt

behandlet med lanreotid 30 mg med en dose hver 10. dag, skal startdosen med Myrelez være 90 mg hver 28. dag.

Dosen skal individualiseres i henhold til pasientens respons (som vurdert av en reduksjon i symptomer og/eller en reduksjon i GH- og/eller IGF-1-nivå).

For pasienter der kliniske symptomer og biokjemiske parametere ikke er tilstrekkelig kontrollert (GH-konsentrasjoner fremdeles over 2,5 mg/ml (ca. 5 mU/l) eller IGF-1 høyere enn (aldersjustert) normal), kan dosen med Myrelez økes til maksimalt 120 mg med 28 dagers mellomrom.

Hvis det oppnås fullstendig kontroll (basert på GH-nivåer under 1 ng/ml, normaliserte IGF1-nivåer og/eller symptomene forsvinner), kan dosen reduseres.

Godt kontrollerte pasienter på en somatostatinanalog kan alternativt behandles med Myrelez 120 mg hver 42.–56. dag (6 til 8 uker).

Langvarig overvåking av symptomer, GH- og IGF-1-nivåer skal utføres rutinemessig for alle pasienter.

•Behandling av gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer (GEP-NET) av grad 1 og et undersett av grad 2 (Ki67-indeks opptil 10 %) i midgut, pankreatisk eller ukjent opprinnelse, der opprinnelsesstedene i hindgut er utelukket, hos voksne pasienter med uresekerbar lokalt fremskreden eller metastatisk sykdom

Den anbefalte dosen er én injeksjon av Myrelez 120 mg administrert hver 28. dag. Behandlingen med Myrelez skal fortsette så lenge det er nødvendig for tumorkontroll.

Behandling av symptomer forbundet med neuroendokrine tumorer

Den anbefalte startdosen er 60 mg til 120 mg administrert hver 28. dag.

Dosen skal justeres i samsvar med den graden av symptomlindring som oppnås.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon trengs det ingen dosejustering, på grunn av det store terapeutiske vinduet til lanreotid (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter

Hos eldre pasienter trengs det ingen dosejustering, på grunn av det store terapeutiske vinduet til lanreotid (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Myrelezanbefales ikke for bruk hos barn og ungdom, på grunn av manglende sikkerhets- og effektdata.

Administrasjonsmåte

Myrelez administreres ved dyp subkutan injeksjon i den øvre eksterne kvadranten av rumpeballen eller øverst i utsiden av låret.

For pasienter som får en stabil dose av Myrelez, og etter egnet opplæring, kan produktet administreres enten av pasienten eller av en person som har fått opplæring. Ved selvinjisering skal injeksjonen settes øverst i utsiden av låret.

Avgjørelsen om pasienten eller en opplært person skal foreta administreringen, tas av helsepersonell.

Uavhengig av injeksjonssted skal ikke huden brettes, og kanylen skal settes inn raskt og i sin fulle lengde, vinkelrett på huden.

Man skal veksle mellom å injisere på høyre og venstre side.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor lanreotid, somatostatin eller relaterte peptider eller hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Lanreotid kan redusere galleblærens motilitet og føre til at det dannes gallestein. Derfor må pasienter overvåkes regelmessig. Det har vært rapporter etter markedsføring om gallestein som har ført til komplikasjoner, inkludert kolecystitt, kolangitt og pankreatitt, som har krevd kolecystektomi hos pasienter som tar lanreotid. Hvis det mistenkes komplikasjoner med kolelitiase, skal det behandles som egnet og lanreotid seponeres.

Farmakologiske studier på dyr og mennesker viser at lanreotid, i likhet med somatostatin og andre somatostatinanaloger, hemmer utskillelsen av insulin og glukagon. Det betyr at pasienter behandlet med lanreotid kan oppleve hypoglykemi eller hyperglykemi. Blodglukosenivåene skal overvåkes når behandling med lanreotid iverksettes eller når dosen endres, og eventuell antidiabetesbehandling skal justeres tilsvarende.

Svake reduksjoner i tyroidefunksjon har vært sett under behandling med lanreotid hos pasienter med akromegali, selv om klinisk hypotyreose er sjelden (<1 %). Test av tyroidefunksjon skal utføres når det er klinisk indisert.

Hos pasienter med underliggende hjerteproblemer kan lanreotid føre til en reduksjon i hjerterefrekvens, uten at det nødvendigvis når terskelen for bradykardi. Hos pasienter som lider av hjertesykdommer før behandling med lanreotid, kan det oppstå bradykardi. Det skal utvises forsiktighet når behandling med lanreotid iverksettes hos pasienter med bradykardi (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

De farmakologiske gastrointestinale effektene av lanreotid kan føre til reduksjon i tarmabsorpsjon av samtidig administrerte legemidler, inkludert ciklosporin. Samtidig administrering av ciklosporin med lanreotid kan redusere den relative biotilgjengeligheten til ciklosporin, og det kan derfor være nødvendig å justere ciklosporindosen for å opprettholde de terapeutiske nivåene.

Interaksjoner med legemidler som binder seg sterkt til plasma, er usannsynlig med tanke på den moderate bindingen av lanreotid til serumproteiner.

Begrensede publiserte data indikerer at samtidig administrering av somatostatin og bromokriptin kan øke tilgjengeligheten til bromokriptin.

Samtidig administrering av bradykardiinduserende legemidler (f.eks. betablokkere) kan ha en additiv effekt på den svake reduksjonen i hjerterefrekvens forbundet med lanreotid. Det kan være nødvendig med dosejustering av slike samtidige legemidler.

De begrensede publiserte dataene indikerer at somatostatinanaloger kan redusere den metaboliske clearance av stoffer kjent for å metaboliseres av cytokrome P450-enzymene, noe som kan skyldes undertrykkelsen av veksthormon. Ettersom man ikke kan utelukke at lanreotid har denne effekten, skal andre legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4 og som har en lav terapeutisk indeks (f.eks. kinidin, terfenadin), brukes med forsiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier har ikke vist noen teratogen effekt forbundet med lanreotid under oranogenese.

Data fra et begrenset antall gravide kvinner eksponert for lanreotid indikerer ingen bivirkninger av lanreotid på graviditeten eller helsen til fosteret / det nyfødte barnet. Per i dag er ingen andre relevante epidemiologiske data tilgjengelig.

Ettersom dyrestudier ikke alltid er prediktive for respons hos mennesker, skal lanreotid bare administreres til gravide kvinner dersom det er et tydelig behov.

Amming

Det er ukjent om dette legemidlet blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Ettersom legemidler skilles ut i morsmelk hos mennesker, skal det utvises forsiktighet når lanreotid administreres under amming.

Fertilitet

Redusert fertilitet ble observert hos hunnrotter på grunn av hemming av GH-sekresjon ved høyere doser enn det som oppnås hos mennesker ved terapeutiske doser.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Myrelez har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ikke utført noen studier på påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Svimmelhet har imidlertid vært rapportert med Myrelez (se pkt. 4.8). Hvis pasienten påvirkes, skal han/hun ikke kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger rapportert av pasienter som lider av akromegali og GEP-NET behandlet med lanreotid i kliniske studier, er oppgitt nedenfor under de tilsvarende organklasser, i henhold til følgende klassifisering:

Svært vanlig ($\leq 1/10$); vanlig ($\leq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlig ($\leq 1/1000$ til $< 1/100$).

De vanligste forventede bivirkningene av legemidlet etter behandling med lanreotid er gastrointestinale sykdommer (vanligst rapportert er diaré og abdominal smerte, vanligvis mild eller moderat og forbigående), kolelitiase (ofte asymptomatisk) og reaksjoner på injeksjonsstedet (smerte, noder og indurasjoner).

Bivirkningsprofilen er lik for alle indikasjoner.

Organklasser	Svært vanlige ($< 1/10$)	Vanlige ($\leq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\leq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sikkerhetserfaring etter markedsføring (hyppighet ikke kjent)
Infeksiøse og parasitære sykdommer				Abscess på injeksjonsstedet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hypoglykemi, nedsatt appetitt**, hyperglykemi, diabetes mellitus		
Psykiatriske lidelser			Søvnløshet*	

Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet, hodepine, letargi**		
Hjertesykdommer		Sinusbradykardi*		
Karsykdommer			Hetetokter*	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, løs avføring*, magesmerter	Kvalme, oppkast, konstipasjon, flatulens, abdominal distensjon, abdominalt ubehag, dyspepsi, steatoré**	Misfarget avføring*	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	Kolelitiase	Dilatering av gallegang*		Kolecystitt, kolangitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskel-skjelettsmerter**, myalgi*		
Hud- og underhudssykdommer		Alopesi, hypotrikose*		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni, fatigue, reaksjoner på injeksjonsstedet (smerte, masse, indurasjon, nodul, kløe)		
Undersøkelser		Økt ALAT*, unormal ASAT*, unormal ALAT*, økt bilirubin i blodet*, økt glukose i blodet*, økt glykosylert hemoglobin*, vektnedgang, reduserte pankreasenzymer**	Økt ASAT*, øk alkalisk fosfatase i blodet*, unormal bilirubin i blodet*, redusert natrium i blodet*	
Forstyrrelser i immunsystemet				Allergiske reaksjoner (inkludert angioødem, anafylakse, hypersensitivitet)

* basert på en samling av studier utført på akromegaliske pasienter

* basert på en samling av studier utført på pasienter med GEP-NET

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved overdose er symptomatisk behandling indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofyse- og hypotalamushormoner og -analoger, somatostatin og analoger, ATC-kode: H01C B03

Lanreotid er en oktapeptid analog av naturlig somatostatin. I likhet med somatostatin er lanreotid en hemmer av ulike endokrine, neuroendokrine, eksokrine og parakrine funksjoner. Lanreotid har høy affinitet for human somatostatinreseptor (SSTR) 2 og 5, og en redusert bindingsaffinitet for human SSTR 1, 3 og 4. Aktivitet ved human SSTR 2 og 5 er den primære mekanismen som må vurderes som ansvarlig for GH-hemming. Lanreotid er mer aktiv enn naturlig somatostatin og har lengre virkningsvarighet.

Lanreotid, som somatostatin, hemmer en generell eksokrin antisekretorisk effekt. Det hemmer den basale sekresjonen av motilin, gastrisk hemmende peptid og pankreaspolyptid, men har ingen signifikant effekt på fastende sekresjon eller gastrin sekresjon. I tillegg reduserer det nivåene av kromogranin A i plasma og 5-HIAA (5-hydrokxy-indoleddiksyre) i urinen hos pasienter med GEP-NET og økte nivåer av disse tumormarkørene. Lanreotid hemmer markert måltidsinduserte økninger i blodstrømmen i arteria mesenterica superior og portalvenøs blodstrøm. Lanreotid reduserer signifikant prostaglandin E1-stimulert jejunal sekresjon av vann, natrium, kalium og klor. Lanreotid reduserer prolaktinnivåer hos pasienter med akromegali behandlet over tid.

I en åpen studie ble lanreotid 120 mg administrert hver 28. dag i 48 uker til 90 tidligere ubehandlede akromegalipasienter diagnostisert med makroadenom i hypofysen. Pasienter som var forventet å trenge kirurgi eller strålebehandling i hypofysen i løpet av studieperioden, ble utelukket.

En reduksjon i tumourvolum på $\geq 20\%$ ble observert hos 63 % av pasientene (95 % KI: 52 %–73 %). I uke 48 var den prosentvise reduksjonen i tumourvolum 26,8 %, GH-nivåer var under 2,5 µg/l hos 77,8 % av pasientene, og IGF-1-nivåer var normalisert hos 50 %. Normaliserte IGF-1-nivåer kombinert med GH-nivåer under 2,5 µg/l ble observert hos 43,5 % av pasientene. De fleste pasientene rapporterte en klar lindring av akromegalisymptomer, som fatigue, overdreven svetting, artralgi og hevelse i bløtvev. Både tidlig og vedvarende reduksjon i tumourvolum samt GH- og IGF-1-nivåer ble observert fra uke 12 og fremover.

En 96-ukers, randomisert, dobbeltblind, multisenter, placebokontrollert fase III-studie med fast varighet av lanreotid ble utført på pasienter med gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer for å vurdere den antiproliferative effekten av lanreotid.

Pasienter ble randomisert 1:1 til å motta enten lanreotid 120 mg hver 28. dag (n=101) eller placebo (n=103). Randomiseringen ble stratifisert etter tidligere behandling ved innskriving og tilstedeværelse/fravær av progresjon ved baseline som vurdert av RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) under en 3 til 6 måneders screeningfase.

Pasienter hadde metastatisk og/eller lokalt fremskreden, inoperabel sykdom med histologisk bekreftet godt eller moderat godt differensierte tumorer, primært lokalisert i bukspyttkjertelen (44,6 % av pasienter), midgut (35,8 %), hindgut (6,9 %) eller med annen/ukjent primær lokasjon (12,7 %). 69 % av pasienter med GEP-NET hadde tumor grad 1 (G1), definert ved enten en proliferasjonsindeks Ki67 $\geq 2\%$ (50,5 % av den totale pasientpopulasjonen), eller en mitotisk indeks < 2 mitose/10 HPF (18,5 % av den totale pasientpopulasjonen), og 30 % av pasienter med GEP-NET hadde tumorer i det lavere området av grad 2 (G2) (definert av en Ki67-indeks $> 2\% \geq -10\%$). Grad var ikke tilgjengelig hos 1% av pasientene. Studien utelukket pasienter med G2 GEP-NET med en høyere celleproliferasjonsindeks (Ki 67 $> 10\% \geq -20\%$) og G3 GEP neuroendokrine karsinomer (Ki 67-indeks $> 20\%$).

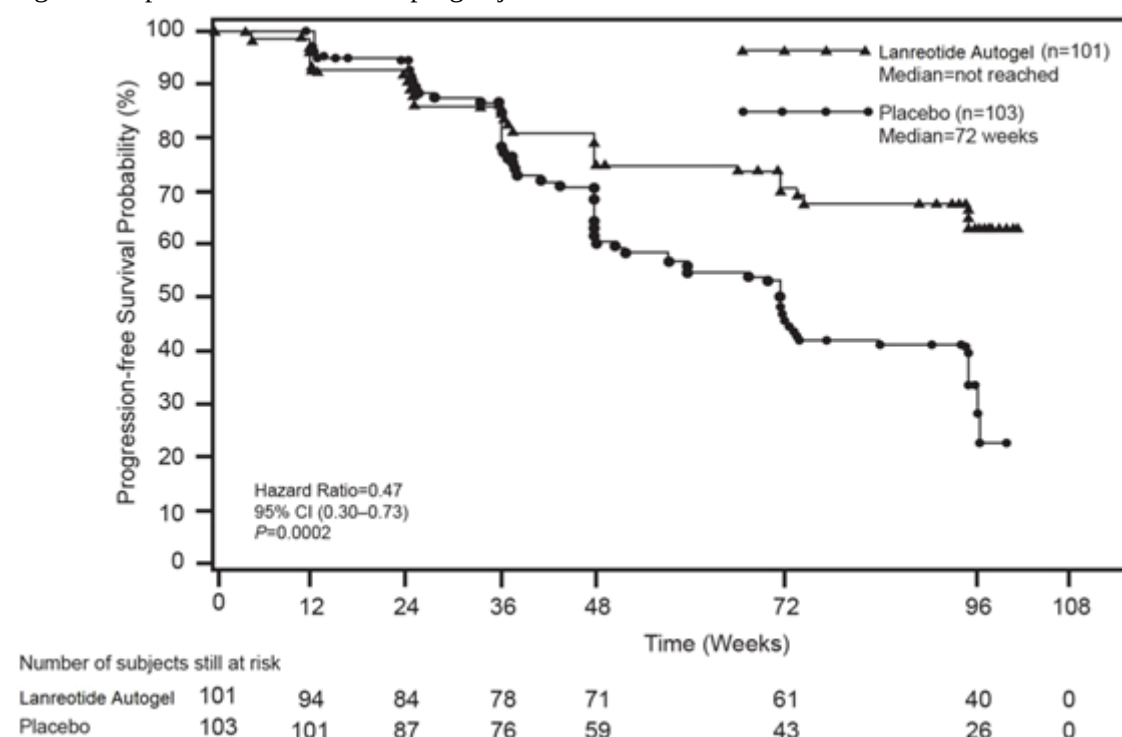
Totalt hadde 52,5 % av pasientene en levertumorbelastning på $\geq 10\%$, 14,5 % hadde en levertumorbelastning på > 10 og $\geq 25\%$, og 33 % hadde en levertumorbelastning på $> 25\%$.

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) målt som tid til enten sykdomsprogresjon av RECIST 1.0 eller død innen 96 uker etter administrering av den første behandlingen. Analyser av PFS brukte uavhengig, sentral-revidert radiologisk vurdering av progresjon.

Tabell 1: Effekteresultater av fase III-studien

Median progresjonsfri overlevelse (uker)		Hazard ratio (95 % KI)	Reduksjon i risiko for progresjon eller død	p-verdi
lanreotid (n=101)	Placebo (n=103)			
> 96 uker	> 72,00 uker (95 % KI: 48,57, 96,00)	0,470 (0,304, 0,729)	53 %	0,0002

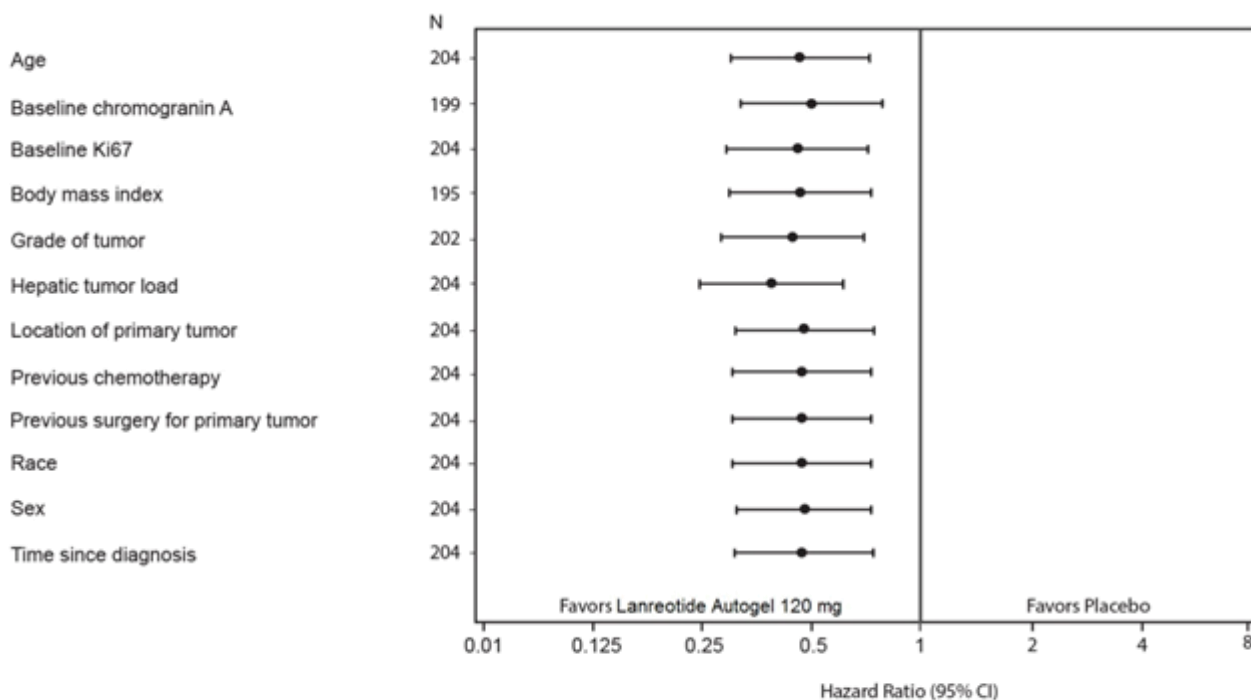
Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for progresjonsfri overlevelse



Den fordelaktige effekten av lanreotid i å redusere risikoen for progresjon eller død var konsekvent, uavhengig av lokasjonen til den primære tumoren, levertumorbeklastning, tidligere kjemoterapi, baseline Ki67, tumorgrad eller andre forhånds-spesifiserte egenskaper som vist i figur 2.

En klinisk relevant fordel av behandling med lanreotid ble sett hos pasienter med tumorer med opprinnelse i bukspyttkjertelen, midgut og annen/ukjent opprinnelse, som i den totale studiepopulasjonen. Det begrensede antallet pasienter med tumor i midgut (14/204) bidro til vansker med å tolke resultatene i denne undergruppen. De tilgjengelige dataene antyder ingen fordel av lanreotid for disse pasientene.

Figur 2 –Resultater av kovariantanalyser av Cox proporsjonal hasard av PFS



Note: All HRs are the relative hazard for lanreotide Autogel vs placebo. The results for covariates are derived from separate Cox PH models with terms for treatment, progression at baseline, previous therapy at entry, and the term labeled on the vertical axis.

Overgang fra placebo til åpen lanreotid, i forlengelsesstudien, oppsto hos 45,6 % (47/103) av pasientene.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder lanreotid i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved akromegali og gigantisme i hypofysen (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk). Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har listet gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer (unntatt neuroblastom, neurogangliblastom, feokromocytom) i listen over klasseunntak.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Iboende farmakokinetiske parametere til lanreotid etter intravenøs administrering hos friske frivillige indikerte begrenset ekstravaskulær distribusjon, med et distribusjonsvolum ved steady-state på 16,1 l. Total clearance var 23,7 l/t, terminal halveringstid var 1,14 timer, og gjennomsnittlig oppholdstid var 0,68 timer.

I studier som evaluerte utskillelse ble mindre enn 5 % av lanreotid utskilt i urin, og mindre enn 0,5 % ble gjenfunnet uendret i feces, noe som indikerer noe utskillelse i galle.

Etter dyp subkutan administrering av lanreotid 60, 90 og 120 mg til friske frivillige øker konsentrasjonen av lanreotid til gjennomsnittlige maksimale serumkonsentrasjoner på henholdsvis 4,25, 8,39 og 6,79 ng/ml. Disse C_{max}-verdiene oppnås i løpet av den første dagen etter administrering ved 8, 12 og 7 timer (medianverdier). Fra toppnivåene av lanreotid i serum sank konsentrasjonene langsomt etter første ordens kinetikk med en terminal elimineringshalveringstid på henholdsvis 23,3, 27,4 og 30,1 dager. 4 uker etter administrering var gjennomsnittlige nivåer av lanreotid i plasma henholdsvis 0,9, 1,11 og 1,69 ng/ml. Absolutt biotilgjengelighet var henholdsvis 73,4, 69, 0 og 78,4 %.

Etter dyp subkutan administrering av lanreotid 60, 90 og 120 mg til pasienter med akromegali øker konsentrasjoner av lanreotid til gjennomsnittlige maksimale serumkonsentrasjoner på henholdsvis 1,6, 3,5 og 3,1 ng. Disse C_{max}-verdiene oppnås i løpet av den første dagen etter administrering ved 6, 6 og 6 timer.

24 timer. Fra toppnivåer i serum av lanreotid synker konsentrasjonene etter første ordens kinetikk, og 4 uker etter administreringen var gjennomsnittlige nivåer at lanreotid i plasma henholdsvis 0,7, 1,0, og 1,4 ng/ml.

Serumnivåer av lanreotid ved steady-state ble i gjennomsnitt nådd etter 4 injeksjoner hver 4. uke. Etter administrering med gjentatt dose hver 4. uke var gjennomsnittsverdiene av C_{max} ved steady-state henholdsvis 3,8, 5,7 og 7,7 ng/ml for henholdsvis 60, 90 og 120 mg, gjennomsnittlige oppnådde C_{min}-verdier var 1,8, 2,5 og 3,8 ng/ml. Toppen gjennom fluktuasjonsindeks var moderat, fra 81 til 108 %.

Profiler for lineær farmakokinetisk frigjøring ble observert etter dyp subkutan administrering av lanreotid (60, 90 og 120 ml hos pasienter med akromegali).

Bunnkonsentrasjonen av lanreotid i plasma oppnådd etter tre dype subkutane injeksjoner med lanreotid 60, 90 eller 120 mg gitt hver 28. dag, er lignende som bunnkonsentrasjonen av lanreotid i plasma ved steady-state oppnådd hos pasienter med akromegali tidligere behandlet med intramuskulære administreringer av lanreotid 30 mg depot-mikropartikler henholdsvis hver 14., 10. eller 7. dag.

I en PK-populasjonsanalyse av 290 GEP-NET-pasienter som fikk lanreotid 120 mg, ble rask innledende frigjøring sett med gjennomsnittlige C_{max}-verdier på $7,49 \pm 7,58$ ng/ml nådd innen den første dagen etter en enkelt injeksjon. Konsentrasjoner ved steady-state ble nådd etter 5 injeksjoner med lanreotid 120 mg hver 28. dag, og ble opprettholdt frem til siste vurdering (opptil 96 uker etter den første injeksjonen). Ved steady-state var gjennomsnittlige C_{max}-verdier $13,9 \pm 7,44$ ng/ml, og gjennomsnittlige bunnivåer i serum var $6,56 \pm 1,99$ ng/ml. Den gjennomsnittlige åpenbare terminale halveringstiden var $49,8 \pm 28,0$ dager.

Nedsatt nyre-/leverfunksjon

Forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon viste en ca. to gangers nedgang i total serumclearance av lanreotid, med en påfølgende økning i halveringstid og AUC. Hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon ble det observert en reduksjon i clearance (30 %). Volumdistribusjon og gjennomsnittlig oppholdstid økte hos alle forsøkspersoner med alle grader av leverinsuffisiens.

Ingen effekt på clearance av lanreotid ble observert i en PK-populasjonsanalyse av GEP-NET-pasienter, inkludert 165 med mild og moderat nedsatt nyrefunksjon (henholdsvis 106 og 59) behandlet med lanreotid. GEP-NET-pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble ikke studert.

Ingen GEP-NET-pasienter med nedsatt leverfunksjon (i henhold til Child-Pugh-skår) ble studert.

Det er ikke nødvendig å endre startdosen hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, ettersom konsentrasjoner av lanreotid i serum hos disse populasjonene forventes å være godt innenfor området for serumkonsentrasjoner som tolereres sikkert hos friske forsøkspersoner.

Eldre pasienter

Eldre forsøkspersoner viser en økning i halveringstid og gjennomsnittlig oppholdstid sammenlignet med friske, unge forsøkspersoner. Det er ikke nødvendig å endre startdosen hos eldre pasienter, ettersom konsentrasjoner av lanreotid i serum hos denne populasjonen forventes å være godt innenfor området for serumkonsentrasjoner som tolereres sikkert hos friske forsøkspersoner.

I en PK-populasjonsanalyse av GEP-NET-pasienter, inkludert 122 i alderen 65 til 85 år, ble det ikke observert noen effekt av alder på clearance og volumdistribusjon av lanreotid.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Effekter i prekliniske studier ble bare observert ved eksponeringer som anses tilstrekkelig langt over maksimal human eksponering til at de indikerer liten relevans for klinisk bruk.

I studier av karsinogene bioanalyser utført på rotter og mus ble det ikke observert noen neoplastiske endringer ved doser som var høyere enn det som oppnås hos mennesker ved terapeutiske doser. Økt forekomst av subkutane tumorer ble observert på injeksjonsstedet, trolig på grunn av den økte dosehyppigheten hos dyr (daglig) sammenlignet med månedlig dosering hos mennesker, og er derfor kanskje ikke klinisk relevant.

I standard in vitro- og in vivo-batteritester viste ikke lanreotid noe genotoksisk potensial.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Vann til injeksjoner.

Eddiksyre, konsentrert (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Etter åpning av den beskyttende aluminiumsposen skal legemidlet administreres umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Hvis legemidlet har vært oppbevart i den forseglede posen ved en maksimumstemperatur på 40 °C i opptil 24 timer, kan det oppbevares i kjøleskapet igjen (antallet temperatursvingninger må ikke overskride tre ganger) for videre oppbevaring og senere bruk.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Myrelez leveres i en ferdigfylt sprøyte (polypropylen med en stempelstopper i termoplastelastomergummi forseglest med polypropylenhette) plassert i et plastbrett som er forseglet i en aluminiumspose, og en separat pakket automatisk nålesikkerhetsanordning til engangsbruk. Begge er pakket i en eske.

Eske med én 0,5 ml sprøyte pakket sammen med én kanyle (1,2 mm x 20 mm).

Flerpakning med 3 esker, hver med én 0,5 ml sprøyte pakket sammen med én kanyle (1,2 mm x 20 mm).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Oppløsningen for injeksjon i ferdigfylt sprøyte er klar til bruk.

For engangsbruk umiddelbar etter første åpning. Skal ikke brukes hvis posen er skadet eller åpnet.

Det er viktig at legemidlet injiseres nøyaktig som beskrevet i pakningsvedlegget.

Den brukte injeksjonsenheten skal kasseres i en egen beholder for skarpe gjenstander.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Amdipharm Limited
3 Burlington Road
Dublin 4,
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

60mg: MTnr: 19-12764
90mg: MTnr: 19-12765
120mg: MTnr: 19-12766

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. april 2021
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

22.04.2021