

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Somatuline Autogel 60 mg/90 mg/120 mg**

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Somatulina Autogel 60 mg/90 mg/120 mg

Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

60 mg, 90 mg, 120 mg Lanreotid, als Lanreotidacetat

Jede Fertigspritze enthält eine übersättigte Lanreotidacetatlösung entsprechend einer Konzentration von 0,246 mg Lanreotidbase/mg Lösung, so dass eine Menge von 60 mg, 90 mg oder 120 mg Lanreotid pro Injektion gewährleistet ist.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Weiße bis blassgelbe, viskose, übersättigte Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**Somatuline¹ Autogel wird angewendet zur

- Therapie von Patienten mit Akromegalie, wenn nach einer chirurgischen Behandlung und/oder Radiotherapie die Spiegel des Wachstumshormons (GH) und/oder des Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) anormal bleiben oder bei Patienten, die aus anderen Gründen eine medikamentöse Behandlung benötigen. Das Ziel der Behandlung bei Akromegalie ist eine Reduktion der GH- und IGF-1-Spiegel und, sofern möglich, eine Normalisierung dieser Werte.
- Therapie klinischer Symptome bei karzinoiden Tumoren.
- Therapie von gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET G1 und einer Teilgruppe G2 (Ki67-Index bis zu 10 %)) mit Ursprung im Mitteldarm, Pankreas oder unbekannter Primärlokalisation (Enddarm ausgeschlossen) bei erwachsenen Patienten mit inoperabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Somatuline Autogel ist in Fertigspritzen in den drei Dosisstärken 60 mg, 90 mg und 120 mg erhältlich.

Akromegalie

Die empfohlene Anfangsdosierung ist 60 bis 120 mg Somatuline Autogel alle 28 Tage.

Danach sollte für alle Patienten die Dosis je nach Ansprechen des Patienten [beurteilt anhand der Besserung der Symptome und/oder einer Reduktion der Wachstumshormon (GH)-Spiegel und/oder des Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)] angepasst werden.

Wenn die gewünschte therapeutische Wirkung nicht erreicht wird, kann die Dosis erhöht werden. Die Dosis kann erhöht werden, wenn der GH-Spiegel über 2,5 ng/ml liegt.

Bei GH-Spiegeln zwischen 2,5 ng/ml und 1 ng/ml kann die Dosis beibehalten werden, wenn der altersbereinigte IGF-1-Spiegel normal ist.

Wenn eine vollständige therapeutische Wirkung erreicht wurde (GH-Spiegel niedriger als 1 ng/ml, normaler IGF-1-Spiegel und/oder Verschwinden der Symptome) kann die Dosis verringert werden.

Patienten, die gut auf ein Somatostatin-Analogon eingestellt sind, können mit Somatuline Autogel 120 mg alle 42 oder 56 Tage behandelt werden. Zum Beispiel können Patienten, die gut auf Somatuline Autogel 60 mg alle 28 Tage eingestellt sind, mit Somatuline Autogel 120 mg alle 56 Tage behandelt werden und Patienten, die gut auf Somatuline Autogel 90 mg alle 28 Tage eingestellt sind, mit Somatuline Autogel 120 mg alle 42 Tage behandelt werden.

Es sollte eine Langzeitüberwachung der Symptome, GH- und IGF-1-Spiegel durchgeführt werden, soweit dies klinisch angezeigt ist.

Symptome bei neuroendokrinen Tumoren

Die empfohlene Anfangsdosierung ist 60 bis 120 mg Somatuline Autogel alle 28 Tage. Danach sollte die Dosis je nach Besserung der Symptome angepasst werden. Als Maximaldosis werden 120 mg Somatuline Autogel alle 28 Tage empfohlen.

Patienten, die gut auf ein Somatostatin-Analogon eingestellt sind, können mit Somatuline Autogel 120 mg alle 42 oder 56 Tage behandelt werden. Zum Beispiel können Patienten, die gut auf Somatuline Autogel 60 mg alle 28 Tage eingestellt sind, mit Somatuline Autogel 120 mg alle 56 Tage behandelt werden und Patienten, die gut auf Somatuline Autogel 90 mg alle 28 Tage eingestellt sind, mit Somatuline Autogel 120 mg alle 42 Tage behandelt werden.

Es sollte eine enge Überwachung der Symptome durchgeführt werden, wenn die Behandlung auf das verlängerte Dosierungsintervall umgestellt wird.

Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren (GEP-NET G1 und Teilgruppe G2 (Ki67-Index bis zu 10 %)) mit Ursprung im Mitteldarm, Pankreas oder unbekannter Primärlokalisation (Enddarm ausgeschlossen) bei erwachsenen Patienten mit inoperabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung

Das empfohlene Dosierungsintervall ist eine Injektion Somatuline Autogel 120 mg alle 28 Tage. Zur Tumorkontrolle sollte die Behandlung mit Somatuline Autogel solange wie nötig fortgesetzt werden.

Nieren-/Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit gestörter Nieren- oder Leberfunktion ist aufgrund der großen therapeutischen Breite von Lanreotid keine Anpassung der Dosierung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

¹ Die Nennung von Somatuline bezieht sich auch immer auf Somatulina

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist aufgrund der großen therapeutischen Breite von Lanreotid keine Anpassung der Dosierung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Somatuline Autogel bei Kindern und Jugendlichen ist bisher nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Somatuline Autogel sollte tief subkutan in den oberen äußeren Quadranten des Gesäßes oder in den oberen Abschnitt der Oberschenkelaußenseite injiziert werden.

Patienten, die eine gleichbleibende Dosis Somatuline Autogel erhalten, können sich nach einem angemessenen Training durch das medizinische Fachpersonal das Arzneimittel selbst injizieren oder von einer entsprechend unterwiesenen Person verabreichen lassen. Im Fall einer Selbstinjektion sollte die Injektion in den oberen Abschnitt der Oberschenkelaußenseite erfolgen.

Die Entscheidung, ob die Injektion durch den Patienten selbst oder eine entsprechend unterwiesene Person verabreicht werden kann, liegt beim medizinischen Fachpersonal.

Unabhängig von der Injektionsstelle, sollte die Haut bei der Injektion nicht gefaltet werden und die Injektionsnadel zügig in ihrer gesamten Länge, senkrecht zur Haut eingeführt werden.

Folgeinjektionen sollten abwechselnd in die rechte oder linke Seite erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Somatostatin, ähnliche Peptide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungCholelithiasis und Komplikationen einer Cholelithiasis:

Lanreotid kann die Motilität der Gallenblase verringern und zur Bildung von Gallensteinen führen, daher sollten Patienten regelmäßig überwacht werden. Bei längerer Behandlung wird empfohlen, vor der Behandlung und alle 6 Monate eine Sonografie der Gallenblase durchzuführen (siehe Abschnitt 4.8). Es wurde nach Markteinführung über Gallensteine berichtet, die zu Komplikationen führten, einschließlich Cholezystitis, Cholangitis sowie Pankreatitis, die eine Cholezystektomie bei Patienten erforderten, die Lanreotid einnahmen. Bei Verdacht auf Komplikationen der Cholelithiasis setzen Sie Lanreotid ab und behandeln die Cholelithiasis entsprechend.

Hyperglykämie und Hypoglykämie:

Pharmakologische Studien bei Tieren und Menschen zeigen, dass Lanreotid, wie auch Somatostatin und andere Somatostatin-Analoga, die Insulin- und Glucagon-Sekretion hemmt. Daher kann bei Patienten, die mit Lanreotid behandelt werden, Hypoglykämie oder Hyperglykämie auftreten. Der Blutzuckerspiegel sollte zu Beginn der Lanreotid-Behandlung oder bei Änderung der Dosierung kontrolliert werden. Bei Diabetikern sollte die Diabetesbehandlung entsprechend angepasst werden.

Hypothyreose:

Während der Lanreotid-Behandlung von Akromegalie-Patienten wurde ein leichtes Absinken der Schilddrüsenfunktion beobachtet, wobei eine klinisch manifeste Hypothyreose selten ist. Falls klinisch erforderlich, sollten Schilddrüsenfunktionstests durchgeführt werden.

Bradykardie:

Lanreotid kann bei Patienten ohne vorbestehendes Herzproblem zu einem Absinken der Herzfrequenz führen, ohne notwendigerweise die Schwelle zur Bradykardie zu erreichen. Bei Patienten, die bereits vor Beginn der Lanreotid-Behandlung an Herzerkrankungen leiden, kann eine Sinusbradykardie auftreten. Bei Patienten mit Bradykardie ist zu Beginn der Lanreotid-Behandlung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Funktion der Bauchspeicheldrüse:

Eine exokrine Pankreasinsuffizienz (PEI) wurde bei einigen Patienten beobachtet, die Lanreotid zur Behandlung von gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren erhielten. Zu den Symptomen der PEI können Steatorrhoe, lockere Stühle, Blähungen und Gewichtsverlust gehören. Bei symptomatischen Patienten sollte ein Screening und eine angemessene Behandlung der PEI gemäß den klinischen Leitlinien in Betracht gezogen werden.

Überwachung des Hypophysentumors:

Bei Patienten mit Akromegalie ist die Anwendung von Lanreotid nicht von der Überwachung des Volumens des Hypophysentumors ausgenommen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die pharmakologischen gastrointestinalen Wirkungen von Lanreotid können eine Reduktion der intestinalen Aufnahme gleichzeitig angewendeter Arzneimittel einschließlich Ciclosporin zur Folge haben.

Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin mit Lanreotid kann die relative Bioverfügbarkeit von Ciclosporin verringern, wodurch eine Anpassung der Ciclosporin-Dosis erforderlich sein kann, um den Therapiespiegel aufrechtzuerhalten.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln mit hoher Plasmabindung sind aufgrund der mäßigen Bindung von Lanreotid an Serumproteine unwahrscheinlich.

Wenige publizierte Daten deuten an, dass eine gleichzeitige Gabe von Somatostatin-Analoga und Bromocriptin die Bioverfügbarkeit von Bromocriptin erhöhen kann.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Somatuline kann eine Dosisanpassung von Insulin und Antidiabetika erforderlich sein:

Risiko einer Hypoglykämie oder Hyperglykämie: Verringerung der Notwendigkeit einer antidiabetischen Behandlung infolge einer Abnahme oder Zunahme der endogenen Glukagonsekretion.

Die Selbstkontrolle des Blutzuckerspiegels muss verstärkt werden und die Dosierung der antidiabetischen Behandlung während der Behandlung mit Lanreotid sollte bei Bedarf angepasst werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Bradykardie verursachenden Arzneimitteln (z. B. Betablocker) kann eine zusätzliche Wirkung auf die mit Lanreotid in Verbindung gebrachte geringe Herabsetzung der Herzfrequenz haben. Bei gleichzeitiger Anwendung solcher Arzneimittel kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Die wenigen verfügbaren publizierten Daten deuten an, dass Somatostatin-Analoga die metabolische Clearance von Substanzen herabsetzen können, für die bekannt ist, dass sie von Cytochrom P450-Enzymen metabolisiert werden. Dies kann mit der Unterdrückung des Wachstumshormons in Zusammenhang stehen. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass Lanreotid diesen Effekt haben könnte, müssen andere Arzneimittel, die im Wesentlichen über CYP3A4 metabolisiert werden und die einen niedrigen therapeutischen Index besitzen (z. B. Chinidin, Terfenadin) mit Vorsicht angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt nur eine begrenzte Menge an Daten (weniger als 300 Schwangerschaften) zur Anwendung von Lanreotid bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, jedoch keine Hinweise auf teratogene Wirkungen geliefert (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Somatuline Autogel während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für Neugeborene / Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Somatuline Autogel sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Verminderte Fertilität wurde bei weiblichen Ratten aufgrund der Hemmung der GHAusschüttung bei Dosen höher als solchen, die beim Menschen bei therapeutischer Dosierung erreicht werden können, beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Somatuline Autogel hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei Somatuline Autogel wurde jedoch über Schwindel berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn ein Patient davon betroffen ist, sollte er keine Fahrzeuge lenken oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Wirkungen, die in klinischen Studien von Akromegalie- und GEP-NET-Patienten unter Lanreotid-Behandlung berichtet wurden, werden unter der entsprechenden Systemorganklasse gemäß folgenden Kategorien aufgeführt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die am häufigsten erwarteten unerwünschten Wirkungen nach Behandlung mit Lanreotid sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (am häufigsten wurde von Diarrhoe und abdominalen Schmerzen, die gewöhnlich mild oder mäßig und vorübergehend waren, berichtet), Cholelithiasis (oft ohne Symptome) und Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Knötchen und Verhärtung).

Das Nebenwirkungsprofil ist für alle Indikationen ähnlich.

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Nach Markteinführung (Häufigkeit nicht bekannt)
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				Allergische Reaktionen (einschließlich Angioödem, Anaphylaxie und Überempfindlichkeit)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Hypoglykämie, verringerter Appetit**, Hyperglykämie, Diabetes mellitus		
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>			Insomnie*	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Schwindel, Kopfschmerzen, Lethargie**		
<i>Herzerkrankungen</i>		Sinusbradykardie*		
<i>Gefäßerkrankungen</i>			Hitzewallungen*	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Diarrhoe, weiche Stühle*, Schmerzen im Bauchraum	Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Flatulenz, abdominale Distension, abdominales Unbehagen*, Dyspepsie, Steatorrhoe**	Entfärbter Stuhl*	Exokrine Pankreasinsuffizienz, Pankreatitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Cholelithiasis	Biliäre Dilatation*		Cholezystitis, Cholangitis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Alopezie, Hypotrichose*		
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		Schmerzen des Bewegungsapparates**, Myalgie**		

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Müdigkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Verdickung, Verhärtung, Knötchen, Pruritus)		Abszess an der Injektionsstelle
Untersuchungen		ALAT erhöht*, ASAT abnorm*, ALAT abnorm*, Bilirubinspiegel erhöht*, Blutzuckerspiegel erhöht*, glykosyliertes Hämoglobin erhöht*, Gewichtsabnahme, pankreatisches Enzym erniedrigt**	ASAT erhöht*, alkalische Phosphatase erhöht*, Bilirubinspiegel abnorm*, Natriumspiegel erniedrigt*	

* Basiert auf Studien (Pool) mit Akromegalie-Patienten

** Basiert auf Studien (Pool) mit GEP-NET-Patienten

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Wenn eine Überdosierung auftritt, sollte sie symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga; Somatostatin und Analoga

ATC-Code: H01CB03

Wirkmechanismus

Lanreotid ist ein Octapeptidanalogen des natürlichen Somatostatins. Wie Somatostatin ist Lanreotid ein Hemmer verschiedener endokriner, neuroendokriner, exokriner und parakriner Funktionen. Lanreotid besitzt eine hohe Bindungsaffinität zu den humanen Somatostatin-Rezeptoren (SSTR) 2 und 5 und eine geringe Bindungsaffinität zu den humanen Rezeptoren SSTR 1, 3 und 4. Die Aktivität an den humanen Rezeptoren SSTR 2 und 5 ist als der primäre Wirkmechanismus für die Hemmung der GH-Sekretion anzusehen. Lanreotid ist aktiver als das natürliche Somatostatin und zeigt eine längere Wirkdauer.

Wie Somatostatin zeigt Lanreotid eine allgemeine exokrine antisekretorische Wirkung. Es hemmt die Basalsekretion von Motilin, von GIP (gastric inhibitory peptide) und von pankreatischem Polypeptid, hat jedoch keine bedeutenden Auswirkungen auf die Bindung von Sekretin oder die Gastrinausscheidung. Zusätzlich senkt es die Spiegel an Serum-Chromogranin A und urinärem 5-HIAA (5-Hydroxyindolessigsäure) in GEP-NET-Patienten mit erhöhten Spiegeln dieser Tumormarker. Lanreotid hemmt deutlich den durch Mahlzeiten hervorgerufenen Anstieg des arteriellen Blutflusses im oberen Mesenterium und des portalen venösen Blutflusses. Lanreotid senkt die durch Prostaglandin-E₁ stimulierte Sekretion von Wasser, Natrium, Kalium und Chlorid im Dünndarm deutlich. Bei Akromegalie-Patienten in der Langzeittherapie führt Lanreotid zur Senkung des Prolaktinspiegels.

Bei Akromegalie-Patienten kann Lanreotid außerdem eine Volumenabnahme des Tumorgewebes bewirken.

In einer nicht-kontrollierten, offenen Studie wurden 90 zuvor unbehandelte Patienten mit Akromegalie und diagnostiziertem Makroadenom der Hypophyse, die nicht für eine Operation oder Strahlentherapie vorgesehen waren, mit Somatuline Autogel 120 mg alle 28 Tage über 48 Wochen behandelt. Während die Ansprechrate keine statistische Signifikanz erreichte, wurde bei 56/89 Patienten (63 %, 95 % CI: 52 % - 73 %) in Woche 48 eine Reduktion des Tumolvolumens ≥ 20 % beobachtet. In Woche 48 betrug die mittlere prozentuale Reduktion des Tumolvolumens 26,8 %. In Woche 48 lagen die GH-Spiegel bei 77,8 % der Patienten unter 2,5 µg/l und die IGF-1-Spiegel normalisierten sich bei 50 %. Normalisierte IGF-1-Spiegel in Kombination mit GH-Spiegeln unter 2,5 µg/l wurden bei 43,5 % der Patienten beobachtet. Die meisten Patienten berichteten über eine deutliche Linderung der Akromegalie-Symptome wie Kopfschmerzen (38,7 %), Ermüdung (56,5 %), übermäßiges Schwitzen (66,1 %), Arthralgie (59,7 %) und Weichteilschwellungen (66,1 %). Sowohl eine frühe als auch eine anhaltende Reduktion des Tumolvolumens als auch der GH- und IGF-1-Spiegel wurden ab Woche 12 beobachtet und blieben über 48 Wochen erhalten.

Eine auf 96 Wochen zeitlich festgelegte randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie wurde mit Somatuline Autogel bei Patienten mit gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren durchgeführt, um die antiproliferative Wirkung von Lanreotid zu beurteilen.

Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder Somatuline Autogel 120 mg alle 28 Tage (n = 101) oder Placebo (n = 103). Die Randomisierung wurde zu Beginn der Behandlung auf Basis früherer Therapien und des Vorhandenseins/Fehlens einer Progression (Baseline), die mittels RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) während der 3–6-monatigen Screening-Phase bestimmt wurde, stratifiziert.

Die Patienten hatten metastasierte und/oder inoperable, lokal fortgeschrittene Erkrankungen mit histologisch bestätigten, gut oder mäßig differenzierten Tumoren, die primär in Bauchspeicheldrüse (44,6 % der Patienten), Mitteldarm (35,8 %), Enddarm (6,9 %) oder mit anderer/unbekannter Lokalisation des Primärtumors (12,7 %) vorkamen.

69 % der Patienten mit GEP-NET hatten Tumorgrad 1 (G1), definiert durch einen Proliferationsindex Ki67 ≤ 2 % (50,5 % der gesamten Patientenpopulation) oder einen Mitoseindex < 2 Mitosen/10 HPF (18,5 % der gesamten Patientenpopulation). 30 % der Patienten mit GEP-NET hatten Tumoren im unteren Bereich des Tumorgrads 2 (G2), definiert durch einen Ki67-Index > 2 % – ≤ 10 %. Der Tumorgrad war für 1 % der Patienten

nicht verfügbar. Patienten mit GEP-NET G2 mit einem höheren Zellproliferationsindex (Ki67-Index > 10 % – ≤ 20 %) und GEP neuroendokrinen Karzinomen G3 (Ki67-Index > 20 %) waren aus der Studie ausgeschlossen.

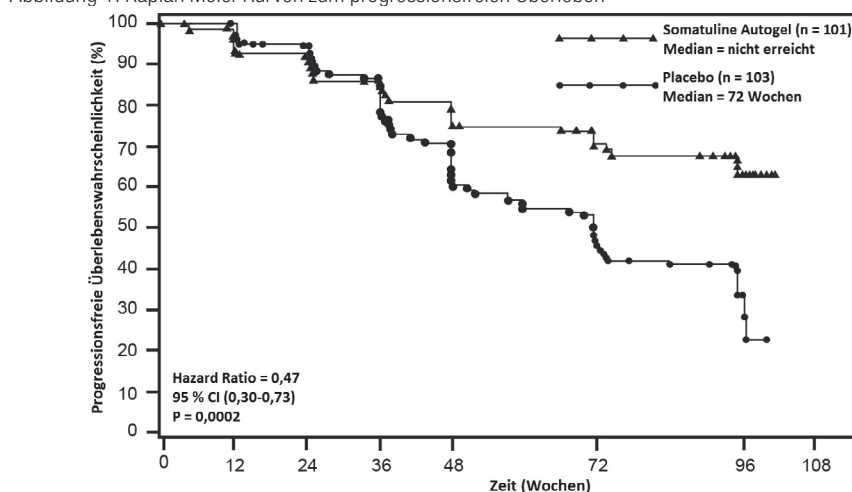
Insgesamt hatten 52,5 % der Patienten eine hepatische Tumorlast von ≤ 10 %, 14,5 % hatten eine hepatische Tumorlast von > 10 % und ≤ 25 % und 33 % hatten eine hepatische Tumorlast von > 25 %.

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), das innerhalb 96 Wochen nach der ersten Injektion zur Behandlung entweder als Zeit bis zur Progression der Erkrankung mittels RECIST 1.0 oder als Zeit bis zum Tod bestimmt wurde. Zur Analyse des PFS wurden unabhängige, zentral begutachtete radiologische Bewertungen der Progression verwendet.

Tabelle 1: Ergebnisse zur Wirksamkeit der Phase-III-Studie

Medianes progressionsfreies Überleben (Wochen)		Hazard Ratio (95 % CI)	Risiko-Reduktion bezügl. Progression oder Tod	p-Wert
Somatuline Autogel (n = 101)	Placebo (n = 103)			
> 96 Wochen	72,00 Wochen (95 % CI: 48,57; 96,00)	0,470 (0,304; 0,729)	53 %	0,0002

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben



Anzahl der Patienten, die weiterhin gefährdet sind

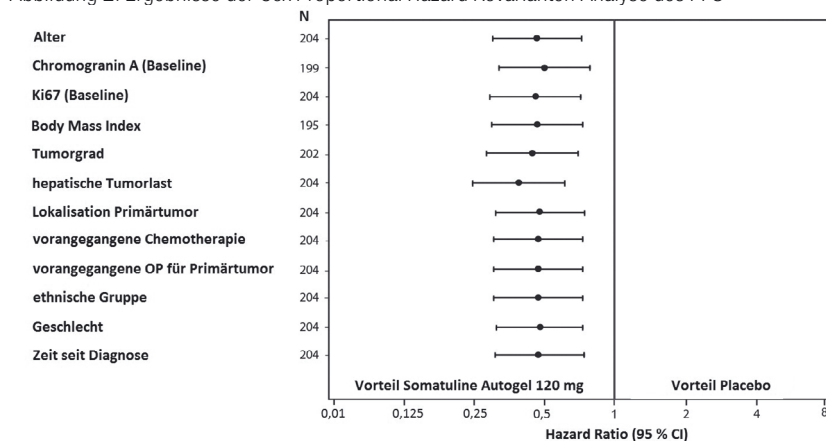
Somatuline Autogel	101	94	84	78	71	61	40	0
Placebo	103	101	87	76	59	43	26	0

Die vorteilhafte Wirkung von Somatuline Autogel auf die Risiko-Reduktion bezüglich des Fortschreitens der Erkrankung oder Todes war durchgehend unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors, der hepatischen Tumorlast, früheren Chemotherapien, dem Ki67 (Baseline), Tumorgrad oder anderen zuvor festgelegten Eigenschaften, siehe Abbildung 2.

Ein klinisch-relevanter Nutzen der Behandlung mit Somatuline Autogel 120 mg wurde bei Patienten mit Tumoren der Bauchspeicheldrüse, des Mitteldarms und anderer/unbekannter Primärlokalisation gesehen, wie auch in der gesamten Studienpopulation.

Die begrenzte Anzahl von Patienten mit Tumoren im Enddarm (14/204) führte zu Schwierigkeiten bei der Interpretation der Ergebnisse in dieser Untergruppe. Die zur Verfügung stehenden Daten deuten darauf hin, dass Lanreotid bei diesen Patienten nicht von Nutzen ist.

Abbildung 2: Ergebnisse der Cox-Proportional-Hazard-Kovarianten-Analyse des PFS



Hinweis: Die HRs gesamt sind der relative Hazard für Somatuline Autogel versus Placebo. Die Ergebnisse für die Kovarianten basieren auf separaten Cox-Proportional-Hazards-Modellen mit Bezug auf Behandlung, Progression (Baseline), vorangegangene Therapie zu Beginn der Behandlung und Kriterien, die auf der vertikalen Achse gelistet sind.

In der Verlängerungsstudie erfolgte bei 45,6 % (47/103) der Patienten ein Crossover von Placebo auf Open-Label-Somatuline Autogel.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Akromegalie und hypophysärem Gigantismus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen). Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren (nicht eingeschlossen Neuroblastom, Ganglioneuroblastom, Phäochromozytom) befinden sich auf der „Freistellungsliste“ der Europäischen Arzneimittel-Agentur.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Intrinsische pharmakokinetische Parameter von Lanreotid nach intravenöser Anwendung bei gesunden Probanden zeigten eine begrenzte Verteilung außerhalb der Gefäße, mit einem Verteilungsvolumen von 16,1 l im Fließgleichgewicht. Die Gesamtclearance betrug 23,7 l/h, die terminale Halbwertszeit 1,14 Stunden und die mittlere Verweildauer 0,68 Stunden.

In Eliminationsstudien wurde weniger als 5 % Lanreotid über den Urin ausgeschieden und weniger als 0,5 % unverändert im Stuhl nachgewiesen, was auf eine biliäre Ausscheidung schließen lässt.

Nach tief subkutaner Injektion von Somatuline Autogel 60 mg, 90 mg und 120 mg bei gesunden Probanden steigen die Lanreotidkonzentrationen bis zum Erreichen mittlerer maximaler Serumkonzentrationen von 4,25, 8,39 und 6,79 ng/ml. Diese C_{max} -Werte werden während des ersten Tages nach der Anwendung nach 8, 12 und 7 Stunden (Mediane) erreicht. Nach Erreichen der maximalen Lanreotid-Serumspiegel fallen die Konzentrationen langsam wieder ab und folgen dabei einer Kinetik erster Ordnung mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von 23,3, 27,4 und 30,1 Tagen; vier Wochen nach der Anwendung lagen die mittleren Lanreotid-Serumspiegel bei 0,9, 1,11 und 1,69 ng/ml. Die absolute Bioverfügbarkeit betrug 73,4, 69,0 und 78,4 %.

Nach tief subkutaner Anwendung von Somatuline Autogel 60 mg, 90 mg und 120 mg bei Akromegalie-Patienten steigen die Lanreotidkonzentrationen bis zum Erreichen mittlerer maximaler Serumkonzentrationen von 1,6, 3,5 und 3,1 ng/ml. Diese C_{max} -Werte werden während des ersten Tages nach der Anwendung nach 6, 6 und 24 Stunden erreicht. Nach Erreichen der maximalen Lanreotid-Serumspiegel fallen die Konzentrationen langsam wieder ab und folgen dabei einer Kinetik erster Ordnung; vier Wochen nach der Anwendung lagen die mittleren Lanreotid-Serumspiegel bei 0,7, 1,0 und 1,4 ng/ml.

Das Fließgleichgewicht der Lanreotid-Serumspiegel wurde im Mittel nach 4 Injektionen im 4-wöchigen Abstand erreicht. Nach wiederholter Anwendung alle vier Wochen lagen die mittleren C_{max} -Werte im Fließgleichgewicht bei 3,8, 5,7 und 7,7 ng/ml für die entsprechenden Dosen von 60 mg, 90 mg und 120 mg, wobei die mittleren C_{min} -Werte 1,8, 2,5 und 3,8 ng/ml betrugen. Der Peak-Trough-Fluctuation-Index lag in einem mittleren Bereich zwischen 81 und 108 %.

Nach tief subkutaner Anwendung von Somatuline Autogel 60 mg, 90 mg und 120 mg bei Akromegalie-Patienten wurden lineare pharmakokinetische Freisetzungsprofile beobachtet.

In der Populationen-PK-Analyse mit 290 GEP-NET-Patienten, die Somatuline Autogel 120 mg erhielten, wurde nach einer Injektion eine schnelle initiale Freisetzung mit einem mittleren C_{max} -Wert von $7,49 \pm 7,58$ ng/ml innerhalb des ersten Tages beobachtet. Steady-State-Konzentrationen wurden nach 5 Injektionen Somatuline Autogel 120 mg alle 28 Tage erreicht und wurden bis zur letzten Beurteilung (bis zu 96 Wochen nach der ersten Injektion) aufrechterhalten. Im Steady-State waren die mittleren C_{max} -Werte $13,9 \pm 7,44$ ng/ml und die mittleren Trough-Serumspiegel $6,56 \pm 1,99$ ng/ml. Die mittlere terminale Halbwertszeit betrug $49,8 \pm 28,0$ Tage.

Nieren-/Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung zeigt sich eine ungefähr zweifache Verringerung der Gesamtclearance von Lanreotid, verbunden mit einem Anstieg der Halbwertszeit und der AUC. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung wurde eine Abnahme (30 %) der Clearance beobachtet. Das Verteilungsvolumen und die mittlere Verweildauer stiegen bei Patienten mit Leberinsuffizienz aller Grade an.

In der Populationen-PK-Analyse der mit Somatuline Autogel behandelten 165 GEP-NET-Patienten mit milder und moderater Nierenbeeinträchtigung (106 bzw. 59) wurde kein Effekt auf die Clearance von Lanreotid festgestellt. GEP-NET-Patienten mit schwerer Nierenbeeinträchtigung wurden nicht untersucht.

Es wurden keine GEP-NET-Patienten mit Leberbeeinträchtigung (Child-Pugh-Klassifikation) untersucht.

Es ist nicht notwendig, bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen die Anfangsdosierung zu ändern, da erwartet werden kann, dass die Lanreotid-Serumkonzentrationen bei diesen Patienten deutlich innerhalb der Grenzen der Serumkonzentrationen liegen, die von Gesunden gut toleriert werden.

Ältere Patienten

Ältere Menschen zeigen im Vergleich zu gesunden jungen Menschen einen Anstieg der Halbwertszeit und der mittleren Verweildauer. Es ist nicht notwendig, bei älteren Patienten die Anfangsdosierung zu ändern, da erwartet werden kann, dass die Lanreotid-Serumkonzentrationen bei diesen Patienten deutlich innerhalb der Grenzen der Serumkonzentrationen liegen, die von Gesunden gut toleriert werden.

In der Populationen-PK-Analyse mit 122 GEP-NET Patienten im Alter von 65 bis 85 Jahren wurde keine Auswirkung des Alters auf die Clearance und das Verteilungsvolumen von Lanreotid beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Effekte in nicht-klinischen Studien wurden nur nach Expositionen, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen, beobachtet. Dies deutet auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hin.

In Bioassay-Studien zur Kanzerogenität an Ratten und Mäusen wurden keine systemischen neoplastischen Änderungen bei Dosen höher als solchen, die beim Menschen bei therapeutischer Dosierung erreicht werden können, beobachtet. Ein erhöhtes Auftreten von subkutanen Tumoren wurde an den Injektionsstellen, aufgrund der häufigeren Anwendung (täglich) bei Tieren im Vergleich zur monatlichen Dosierung beim Menschen, beobachtet und ist deshalb möglicherweise nicht klinisch relevant.

Lanreotid zeigte in der Standardbatterie von *in vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen kein genotoxisches Potential.

Lanreotid war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen. Eine embryo-/fetale Toxizität wurde bei Ratten (erhöhter Präimplantationsverlust) und bei Kaninchen (erhöhter Postimplantationsverlust) beobachtet.

Reproduktionsstudien an trächtigen Ratten, denen alle 2 Wochen 30 mg/kg als subkutane Injektion verabreicht wurde (das Fünffache der Humandosis, basierend auf Vergleichen der Körperoberfläche), führten zu einer verringerten Überlebensrate von Embryonen/Feten. Studien an trächtigen Kaninchen, denen subkutane Injektionen von 0,45 mg/kg/Tag (das Doppelte der therapeutischen Exposition beim Menschen bei der

Somatuline Autogel 60 mg/90 mg/120 mg
Somatulina Autogel 60 mg/90 mg/120 mg

kohlpharma

empfohlenen Höchstdosis von 120 mg, basierend auf Vergleichen der relativen Körperoberfläche) verabreicht wurden, zeigten ein verringertes fetales Überleben und erhöhte Anzahl von Auffälligkeiten im fetalen Skelett/Weichgewebe.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke und Eisessig (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem Öffnen des laminierten Schutzbeutels muss das Arzneimittel sofort angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das Produkt kann im versiegelten Beutel zur weiteren Lagerung und Anwendung in den Kühlschrank zurückgelegt werden (die Anzahl der Temperaturschwankungen darf „3-mal“ nicht überschreiten), wenn es nach Entnahme aus dem Kühlschrank nicht länger als insgesamt 72 Stunden bei unter 40°C gelagert wurde.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Somatuline Autogel wird in einer Polypropylen-Fertigspritze mit automatischem Sicherheitssystem, mit Kolbenstopfen (Brombutylgummi) und einer Injektionsnadel (nichtrostender Stahl) mit Nadelschutz aus Plastik geliefert.

Jede Fertigspritze befindet sich in einer Plastikschiene und ist in einem beschichteten Beutel und einer Faltschachtel verpackt.

Somatuline Autogel 60 mg/90 mg/120 mg:

Faltschachtel mit einer Fertigspritze oder drei Fertigspritzen, jeweils mit automatischem Sicherheitssystem mit einer aufgesetzten Injektionsnadel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionslösung in der Fertigspritze ist gebrauchsfertig.

Nach dem Öffnen zur sofortigen und einmaligen Anwendung.

Es ist wichtig, dass die Injektion des Arzneimittels entsprechend den Anwendungshinweisen in der Gebrauchsinformation erfolgt.

Nicht anwenden, wenn der beschichtete Beutel beschädigt oder geöffnet ist.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGNUMMERN

Somatuline Autogel – 60 mg: 88717.00.00

Somatuline Autogel – 90 mg: 88718.00.00

Somatuline Autogel – 120 mg: 88719.00.00

Somatulina Autogel – 60 mg: 93377.00.00

Somatulina Autogel – 90 mg: 93378.00.00

Somatulina Autogel – 120 mg: 93379.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Somatuline Autogel: 13.06.2013

Somatulina Autogel: 03.06.2015

DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Somatuline Autogel: 15.10.2021

Somatulina Autogel: 12.10.2021

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig