

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mytolente 60 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Mytolente 90 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Mytolente 120 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lanreotid (I.N.N.) 60 mg, 90 mg alebo 120 mg (vo forme acetátu).

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje presýtený roztok lanreotídium-acetátu, čo zodpovedá 0,246 mg bázy lanreotidu/mg roztoku, ktorý zaisťuje podanie dávky 60 mg, 90 mg alebo 120 mg lanreotidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

Biela až bledožltá polotuhá lieková forma v podstate bez prítomnosti cudzorodých častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Mytolente je indikovaný:

- na liečbu pacientov s akromegáliou, keď cirkulujúce hladiny rastového hormónu (Growth Hormone, GH) a/alebo inzulínu podobného rastového faktora 1 (Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1) zostávajú abnormálne po chirurgickej liečbe a/alebo rádioterapii, alebo u pacientov, u ktorých sa vyžaduje iný liečebný prístup.
- na liečbu gastroenteropankreatických neuroendokrinných tumorov (GEP-NET) stupňa 1 a podskupiny stupňa 2 (index proliferácie Ki67 do 10 %) stredného čreva („midgut“), tumorov pankreasu alebo tumorov s neznámou lokalizáciou, u ktorých bol vylúčený pôvod v zadnom čreve („hindgut“), u dospelých pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým ochorením (pozri časť 5.1).
- na liečbu príznakov spojených s neuroendokrinnými tumormi (zvlášť s karcinoidmi).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Akromegália

Odporúčaná začiatková dávka je 60 mg až 120 mg podávaných každých 28 dní.

Dávka sa môže upraviť podľa odpovede pacienta (hodnotenej na základe príznakov a/alebo biochemického účinku lieku) alebo podľa novej skúsenosti pacienta s analógmi somatostatínu.

Ak bol napríklad pacient predtým liečený jednou dávkou lanreotidu 30 mg každých 14 dní, má byť začiatková dávka Mytolente 60 mg každých 28 dní. Ak bol pacient predtým liečený jednou dávkou lanreotidu 30 mg každých 10 dní, začiatková dávka Mytolente má byť 90 mg každých 28 dní.

Dávka má byť individualizovaná podľa odpovede pacienta (hodnotenej podľa zmiernenia symptómov a/alebo zníženia hladín GH a/alebo IGF-1).

U pacientov, u ktorých nie sú adekvátne kontrolované klinické príznaky a biochemické parametre, môže sa dávka Mytolente zvýšiť na maximálne 120 mg v 28-dňových intervaloch.

Ak je dosiahnutá kompletná kontrola ochorenia (hladiny GH pod 1 ng/ml, normalizácia hladín IGF-1 a/alebo vymiznutie príznakov), dávku je možné znížiť.

Pacientov dobre stabilizovaných s analógom somatostatínu je možné alternatívne liečiť liekom Mytolente 120 mg každých 42-56 dní (6 až 8 týždňov).

Dlhodobé monitorovanie príznakov, hladín GH a IGF-1 sa má vykonávať rutinne u všetkých pacientov.

Liečba gastroenteropankreatických neuroendokrinných tumorov (GEP-NET) stupňa 1 a podskupiny stupňa 2 (index proliferácie Ki67 do 10 %) stredného čreva („midgut“), tumorov pankreasu alebo tumorov s neznámou lokalizáciou, u ktorých bol vylúčený pôvod v zadnom čreve („hindgut“), u dospelých pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým ochorením

Odporúčaná dávka je 1 injekcia Mytolente 120 mg podávaná každých 28 dní. Liečba liekom Mytolente má pokračovať tak dlho, ako je to potrebné na kontrolu nádoru.

Liečba príznakov spojených s neuroendokrinnými tumormi

Odporúčaná začiatková dávka je 60 až 120 mg podávaná každých 28 dní.

Dávka sa má upraviť podľa toho, do akej miery sa dosiahne úľava od príznakov.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania z dôvodu širokého terapeutického okna lanreotidu (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania z dôvodu širokého terapeutického okna lanreotidu (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Mytolente sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vzhľadom na chýbajúce údaje o bezpečnosti a účinnosti.

Spôsob podávania

Mytolente sa podáva hlbokou subkutánnou injekciou do horného vonkajšieho kvadrantu sedacieho svalu alebo do hornej vonkajšej časti stehna.

U pacientov, ktorí dostávajú stabilnú dávku Mytolente, môže byť liek po primeranom zaškolení podávaný buď samotným pacientom, alebo zaškolenou osobou. V prípade samopodania injekcie sa má injekcia aplikovať do hornej vonkajšej časti stehna.

Rozhodnutie o podávaní samotným pacientom alebo zaškolenou osobou má urobiť zdravotnícky pracovník.

Bez ohľadu na miesto vpichu injekcie sa na koži nemá vytvárať kožná riasa a ihla sa má vpichnúť rýchlo celou svojou dĺžkou, kolmo do kože.

Miesto vpichu sa má striedať medzi pravou a ľavou stranou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, somatostatín alebo príbuzné peptidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lanreotid môže znížiť motilitu žlčníka a viesť k tvorbe žlčových kameňov. Preto je potrebné pacientov pravidelne sledovať. U pacientov užívajúcich lanreotid boli po uvedení na trh hlásené komplikácie spôsobené žlčovými kameňmi, vrátane cholecystitídy, cholangitídy a pankreatitídy, vyžadujúce cholecystektómiu. Ak máte podozrenie na komplikácie cholelitiázy, liečbu lanreotidom ukončíte a začnete s príslušnou liečbou komplikácie.

Farmakologické štúdie u zvierat a u ľudí dokazujú, že lanreotid, rovnako ako somatostatín a jeho analógy, inhibuje sekréciu inzulínu a glukagónu. Z tohto dôvodu sa môže u pacientov liečených lanreotidom objaviť hypoglykémia alebo hyperglykémia. Na začiatku liečby lanreotidom alebo pri úprave dávky je potrebné kontrolovať hladiny glukózy v krvi a podľa toho upraviť antidiabetickú liečbu.

Počas liečby lanreotidom sa u pacientov s akromegáliou pozorovalo mierne zníženie funkcie štítnej žľazy, hoci klinická hypotyreóza je zriedkavá (<1 %). Ak je to klinicky indikované, má sa vykonať vyšetrenie funkcie štítnej žľazy.

U pacientov bez prítomných srdcových problémov môže lanreotid viesť k zníženiu srdcového rytmu, pričom nemusí dosiahnuť hranicu bradykardie. U pacientov, ktorí pred liečbou lanreotidom mali srdcové poruchy, sa môže objaviť sínusová bradykardia. Na začiatku liečby lanreotidom u pacientov s bradykardiou je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakologické gastrointestinálne účinky lanreotidu môžu spôsobiť zníženie intestinálnej absorpcie súbežne podávaných liečiv vrátane cyklosporínu. Súčasné podanie cyklosporínu s lanreotidom môže znížiť relatívnu biologickú dostupnosť cyklosporínu, preto môže byť nevyhnutné dávku cyklosporínu upraviť a udržiavať jeho terapeutické hladiny.

Interakcie s liekmi s vysokou väzbou na plazmatické bielkoviny sú nepravdepodobné vzhľadom na miernu väzbu lanreotidu na sérové proteíny.

Obmedzené publikované údaje naznačujú, že súbežné podávanie analógov somatostatínu a bromokryptínu môže zvyšovať dostupnosť bromokryptínu.

Súbežné podávanie liečiv indukujúcich bradykardiu (napr. betablokátory) môže mať aditívny účinok na mierne zníženie srdcového rytmu v súvislosti s lanreotidom. Môže byť nevyhnutné upraviť dávky takýchto súčasne podávaných liekov.

Obmedzené publikované údaje naznačujú, že analógy somatostatínu môžu znižovať metabolický klírens zlúčenín, o ktorých je známe, že sú metabolizované enzýmami cytochrómu P450, čo môže byť dôsledkom supresie rastového hormónu. Pretože nemožno vylúčiť, že lanreotid môže mať takýto účinok, iné liečivá,

predovšetkým tie, ktoré sú metabolizované CYP3A4 a ktoré majú úzky terapeutický index (napr. chinidín, terfenadín), sa majú používať opatrne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 gravidít) o použití lanreotidu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, ale nepoukazujú na teratogénne účinky (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Mytolente počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa toto liečivo vylučuje do ľudského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Mytolente nemá byť užívaný počas dojčenia.

Fertilita

U samíc potkanov sa pozorovala znížená fertilita z dôvodu inhibície sekrécie GH pri dávkach oveľa vyšších, ako sa dosahujú u ľudí pri terapeutických dávkach.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Mytolente má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Nevykonali sa žiadne štúdie účinku tohto lieku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

V súvislosti s liekom Mytolente bol však zaznamenaný závrat (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta objaví závrat, nemá viesť motorové vozidlo ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky hlásené u pacientov s akromegáliou a GEP-NET liečených lanreotidom v klinických štúdiách sú vymenované pod príslušnou triedou orgánových systémov podľa nasledujúcej klasifikácie:

veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); neznáme (z dostupných údajov).

Najčastejšie očakávané nežiaduce reakcie na liek po liečbe lanreotidom sú gastrointestinálne poruchy (najčastejšie sú hlásené hnačka a bolesti brucha, zvyčajne mierne alebo stredne závažné a prechodné), cholelitiáza (často asymptomatická) a reakcie v mieste podania injekcie (bolesť, uzliny a indurácie).

Profil nežiaducich účinkov je pri všetkých indikáciách podobný.

Trieda orgánového systému	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Informácie o bezpečnosti po uvedení na trh (frekvencia nie je známa)
Infekcie a nákazy				Absces v mieste podania injekcie
Poruchy metabolizmu a výživy		Hypoglykémia, znížená chuť do jedla**, hyperglykémia, diabetes mellitus		

Psychické poruchy			Insomnia*	
Poruchy nervového systému		Závrat, bolesť hlavy, letargia**		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Sínusová bradykardia*		
Poruchy ciev			Návaly horúčavy*	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, riedka stolica*, bolesť brucha	Nauzea, vracanie, zápcha, flatulencia, brušná distenzia, nepríjemné pocity v bruchu*, dyspepsia, steatorea**	Zmena sfarbenia stolice*	Pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Cholelitiáza	Dilatácia žlčníka*		Cholecystitída, cholangitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Muskuloskeletálna bolesť**, myalgia**		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Alopécia, hypotrichóza*		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Asténia, vyčerpanosť, reakcie v mieste podania injekcie (bolesť, opuch, indurácia, uzlík, pruritus)		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšené ALT*, abnormálne AST*, abnormálne ALT*, zvýšená hladina bilirubínu v krvi*, zvýšená hladina glukózy v krvi*, zvýšená hladina glykozylovaného hemoglobínu*, úbytok telesnej hmotnosti, znížená hladina pankreatických enzýmov**	Zvýšené AST*, zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi*, abnormálna hladina bilirubínu v krvi*, znížená hladina sodíka v krvi*	
Poruchy imunitného systému				Alergické reakcie (vrátane angioedému, anafylaxie, hypersenzitivity)

* založené na súbore štúdií uskutočnených s pacientmi s akromegáliou

** založené na súbore štúdií uskutočnených s pacientmi s GEP-NET

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Ak dôjde k predávkovaniu, je indikovaná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormóny hypofýzy a hypotalamu a analógy, somatostatín a analógy, ATC kód: H01CB03.

Mechanizmus účinku anizmus účinku

Lanreotid je oktapeptid odvodený od endogénneho somatostatínu. Rovnako ako somatostatín, lanreotid je inhibítorom rôznych endokrinných, neuroendokrinných, exokrinných a parakrinných funkcií. Lanreotid má vysokú afinitu k ľudským receptorom pre somatostatín (SSTR) 2 a 5 a redukovanú väzobnú afinitu k ľudským SSTR 1, 3 a 4. Zdá sa, že hlavným mechanizmom zodpovedným za inhibíciu rastového hormónu je účinok na ľudské SSTR 2 a 5. Lanreotid je účinnejší ako prirodzený somatostatín a vykazuje dlhšie trvanie účinku.

Lanreotid, rovnako ako somatostatín, inhibuje exokrinnú sekréciu, vrátane bazálnej sekrécie motilínu, žalúdočného inhibičného peptidu a pankreatického polypeptidu, ale nemá významný účinok na sekreciu nalačno alebo na sekréciu gastrínu. Okrem toho znižuje hladiny plazmatického chromogranínu A a 5-HIAA (5-hydroxyindolactová kyselina) v moči pacientov s GEP-NET a zvýšené hladiny týchto nádorových markerov. Lanreotid výrazne inhibuje jedlom indukovaný zvýšený prietok krvi v arteria mesenterica superior a vo vena portae. Lanreotid významne znižuje prostaglandínom E1 stimulovanú jejunálnu sekréciu vody, sodíka, draslíka a chloridov. Lanreotid znižuje hladiny prolaktínu u dlhodobo liečených pacientov s akromegáliou.

V otvorenej štúdií sa lanreotid 120 mg podával každých 28 dní počas 48 týždňov u 90 predtým neliečených pacientov s akromegáliou s diagnózou makroadenómu hypofýzy. U 63 % pacientov (95 % IS: 52 %-73 %) bolo pozorované zníženie objemu tumoru o ≥ 20 %. V 48. týždni bolo priemerné percentuálne zníženie objemu tumoru 26,8 %. Hladiny GH boli menej ako 2,5 $\mu\text{g/l}$ u 77,8 % pacientov a hladiny IGF-1 sa normalizovali v 50 %. Normalizované hladiny IGF-1 spolu s hladinami GH menej ako 2,5 $\mu\text{g/l}$ boli pozorované u 43,5 % pacientov. Väčšina pacientov hlásila zreteľnú úľavu od príznakov akromegálie, ako sú únava, nadmerné potenie, bolesť kĺbov a opuch mäkkých tkanív. Včasné a pretrvávajúce zníženie objemu tumoru, ako aj hladín GH a IGF-1 bolo pozorované od 12. týždňa. Zo štúdie boli vylúčení pacienti, u ktorých sa predpokladala potreba chirurgického zákroku alebo rádioterapia hypofýzy počas trvania štúdie.

Bola uskutočnená randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická, placebom kontrolovaná klinická štúdia fázy III s fixným časom trvania 96 týždňov s lanreotidom u pacientov s gastroenteropankreatickými neuroendokrinnými tumorami s cieľom posúdiť antiproliferačný účinok lanreotidu.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na podanie buď lanreotidu 120 mg každých 28 dní (n=101), alebo placebo (n=103). Randomizácia bola stratifikovaná na základe prítomnosti alebo neprítomnosti predchádzajúcej liečby a na základe prítomnosti alebo neprítomnosti progresie ochorenia pri vstupe, hodnotenej podľa kritérií RECIST 1,0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) počas 3- až 6-mesačnej skriningovej fázy.

Pacienti mali metastatické a/alebo lokálne pokročilé inoperabilné ochorenie s histologicky potvrdenými dobre alebo stredne diferencovanými tumormi primárne lokalizovanými v pankrease (44,6 % pacientov), strednom čreve – „midgut“ (35,8 %), zadnom čreve – „hindgut“ (6,9 %) alebo v inej/neznámej primárnej lokalizácii (12,7 %).

69 % pacientov s GEP-NET mali tumor 1. stupňa (G1), definovaný buď indexom proliferácie Ki67 ≤ 2 % (50,5 % z celkového počtu pacientov) alebo mitotickým indexom < 2 mitózy / 10 HPF (18,5 % z celkového počtu pacientov) a 30 % pacientov s GEP-NET mali tumor 2. stupňa v dolnom rozsahu (G2) (definovaný indexom proliferácie Ki67 > 2 % - ≤ 10 %). Stupeň tumoru nebol dostupný pri 1 % pacientov. Štúdia vylúčila pacientov s G2 GEP-NET s vyšším indexom bunkovej proliferácie (Ki67 > 10 % - ≤ 20 %) a s G3 GEP neuroendokrinnými karcinómami (index proliferácie Ki67 > 20 %).

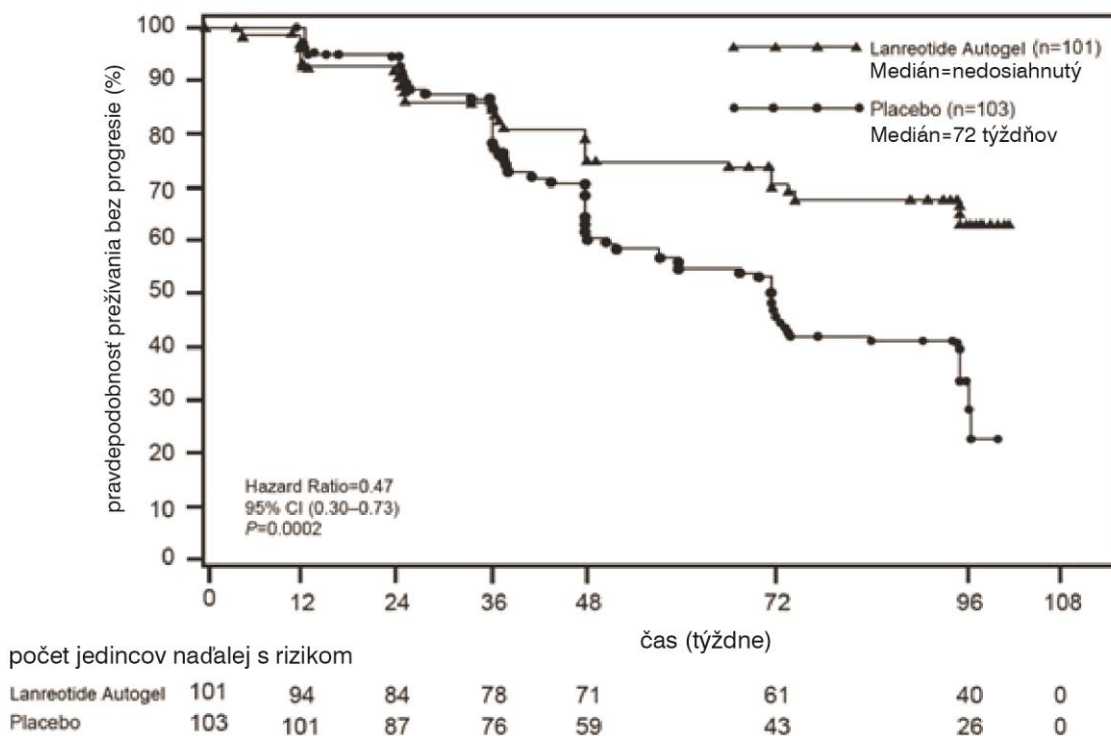
Celkovo 52,5 % pacientov malo hepatálnu tumoróznú nálož ≤ 10 %, 14,5 % malo hepatálnu tumoróznú nálož > 10 a ≤ 25 % a 33 % malo hepatálnu tumoróznú nálož > 25 %.

Primárnym ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie (progression-free survival, PFS) merané buď ako čas do progresie ochorenia pomocou RECIST 1,0, alebo ako úmrtie v priebehu 96 týždňov po prvom podaní liečby. Na analýzu PFS bolo využité nezávislé centrálné hodnotené rádiologické posúdenie progresie.

Tabuľka 1: Výsledky účinnosti z klinickej štúdie fázy III

Medián času prežívania bez progresie (týždne)		Pomer rizika (95% IS)	Redukcia rizika progresie alebo úmrtia	p-hodnota
Lanreotid (n = 101)	Placebo (n = 103)			
> 96 týždňov	72,00 týždňov (95% IS: 48,57; 96,00)	0,470 (0,304; 0,729)	53 %	0,0002

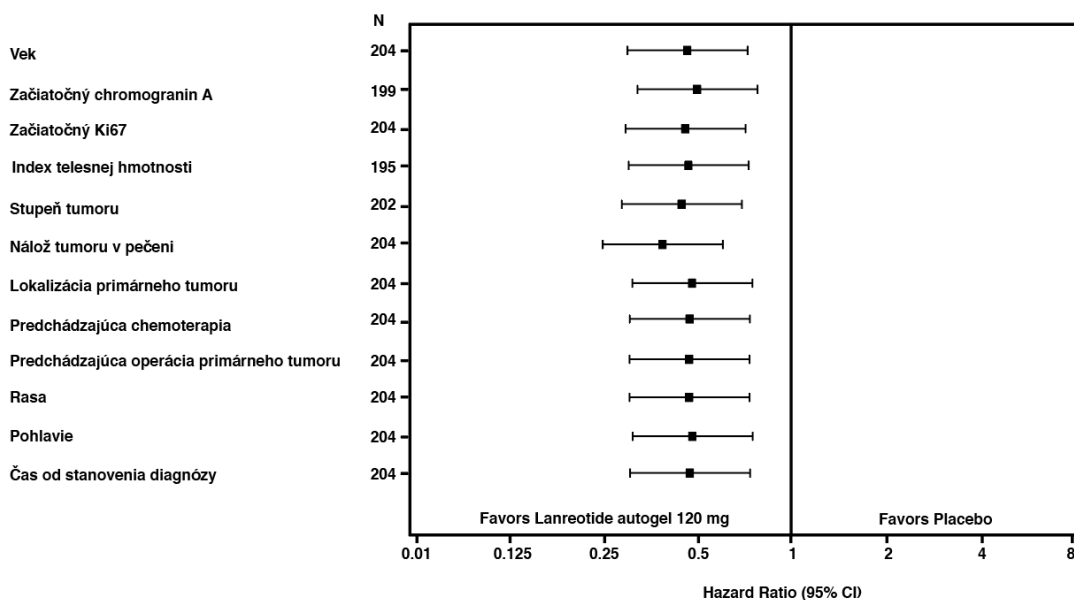
Obr. 1: Kaplanove-Meierove krivky prežívania bez progresie



Prospešný účinok lanreotidu v znížení rizika progresie ochorenia alebo úmrtia bol jednotný bez ohľadu na lokalizáciu primárneho tumoru, hepatálnu tumoróznou nálož, predchádzajúcu chemoterapiu, začiatkový Ki67, stupeň tumoru alebo ďalšie vopred špecifikované charakteristiky uvedené na obrázku 2.

Klinicky významný prínos liečby lanreotidom bol pozorovaný u pacientov s tumorami pankreasu, midgut a iného/neznámeho pôvodu v celej sledovanej populácii. Obmedzený počet pacientov s hind-gut tumorami (14/204) spôsobil sťažnú interpretáciu výsledkov tejto podskupiny. Dostupné dáta naznačujú, že lanreotid u týchto pacientov nie je prínosný.

Obr. 2 – Výsledky analýzy z Coxovho modelu proporcionálnych rizík PFS



Poznámka: Všetky pomery rizík sú pomery rizík pre lanreotid autogel versus placebo. Výsledky premenných sú odvodené zo samostatných CoX PH modelov s podmienkami pre liečbu, progresiu pri úvodnom vyšetrení, predchádzajúcu liečbu pri vstupe a podmienkami uvedenými na zvislej osi.

V predĺženej štúdií nastal prechod z placebo na otvorené podávanie lanreotidu u 45,6 % (47/103) pacientov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim lanreotid vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre akromegálie a hypofyzárny gigantizmus (pozri časť 4.2 – informácie pre pediatrické použitie). Európska agentúra pre lieky zaradila gastroenteropankreatické neuroendokrinné tumory (okrem neuroblastómu, neuroganglioblastómu, feochromocytómu) do zoznamu výnimiek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vlastné farmakokinetické parametre lanreotidu po intravenóznom podaní u zdravých dobrovoľníkov ukázali limitovanú extravaskulárnu distribúciu, s ustáleným distribučným objemom 16,1 l. Celkový klírens bol 23,7 l/h, terminálny biologický polčas bol 1,14 hodiny a priemerný čas pretrvávania bol 0,68 hodiny.

V štúdiách hodnotiacich vylučovanie sa menej ako 5 % lanreotidu vylúčilo v moči a menej ako 0,5 % v nezmenenej forme v stolici, čo svedčí o malom vylučovaní žľučou.

Po hlbokom subkutánnom podaní lanreotidu 60, 90 a 120 mg u zdravých dobrovoľníkov dosiahli koncentrácie lanreotidu priemerné maximálne sérové koncentrácie 4,25; 8,39 a 6,79 ng/ml. Tieto hodnoty C_{max} sa dosahujú v priebehu prvého dňa 8, 12 a 7 hodín (stredné hodnoty) po podaní. Koncentrácie lanreotidu klesajú pomaly z maximálnych sérových hladín kinetikou prvého rádu s terminálnym eliminačným polčasom 23,3; 27,4 a 30,1 dní, v uvedenom poradí. 4 týždne po podaní boli priemerné sérové hladiny lanreotidu 0,9; 1,11 a 1,69 ng/ml, v uvedenom poradí. Absolútna biologická dostupnosť bola 73,4; 69,0 a 78,4 %, v uvedenom poradí.

Po hlbokom subkutánnom podaní lanreotidu 60, 90 a 120 mg pacientom s akromegáliou dosiahli koncentrácie lanreotidu priemerné maximálne sérové koncentrácie 1,6; 3,5 a 3,1 ng/ml, v uvedenom poradí. Tieto hodnoty C_{max} sa dosahujú v priebehu prvého dňa 6, 6 a 24 hodín po podaní. Koncentrácie lanreotidu pomaly klesajú z maximálnych sérových hladín kinetikou prvého rádu a 4 týždne po podaní boli priemerné sérové hladiny lanreotidu 0,7; 1,0 a 1,4 ng/ml, v uvedenom poradí.

Sérové hladiny lanreotidu v rovnovážnom stave sa dosiahli v priemere po 4 injekciách každé 4 týždne. Po opakovanom podaní dávky každé 4 týždne boli priemerné hodnoty C_{max} v rovnovážnom stave 3,8; 5,7 a 7,7 ng/ml pre 60, 90 a 120 mg, v uvedenom poradí. Priemerné hodnoty C_{min} boli 1,8; 2,5 a 3,8 ng/ml. Index kolísania maximálnej a minimálnej hodnoty bol mierny a pohyboval sa v rozmedzí od 81 do 108 %.

U pacientov s akromegáliou sa pozorovali po hlbokom subkutánnom podaní lanreotidu 60, 90 a 120 mg lineárne farmakokinetické profily uvoľňovania.

V populačnej farmakokinetickej analýze s 290 pacientmi s GEP-NET liečenými lanreotidom 120 mg bolo pozorované rýchle uvoľnenie liečiva s priemernými hodnotami C_{max} $7,49 \pm 7,58$ ng/ml, dosiahnutými v priebehu prvého dňa po jednej injekcii. Koncentrácie v rovnovážnom stave boli dosiahnuté po 5 injekciách lanreotidu 120 mg podávaných každých 28 dní a udržali sa do posledného hodnotenia (až 96 týždňov po prvej injekcii). V rovnovážnom stave boli priemerné hodnoty C_{max} $13,9 \pm 7,44$ ng/ml a priemerné minimálne sérové hladiny $6,56 \pm 1,99$ ng/ml. Zdanlivý terminálny polčas eliminácie bol $49,8 \pm 28,0$ dní.

Porucha funkcie obličiek/pečene

U osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek klesol celkový sérový klírens lanreotidu približne dvojnásobne, s následným zvýšením polčasu a AUC. U osôb so stredne závažnou až závažnou poruchou

funkcie pečene sa pozorovalo zníženie klírensu (30 %). Distribučný objem a stredný čas pretrvávania sa zvýšil u osôb so všetkými stupňami insuficiencie pečene.

V populačnej farmakokinetickej analýze so 165 pacientmi s GEP-NET s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (106 a 59, v uvedenom poradí) liečenými Mytolente nebol pozorovaný žiadny vplyv na klírens lanreotidu. Pacienti s GEP-NET so závažnou poruchou funkcie obličiek neboli skúmaní.

Pacienti s GEP-NET s poruchou funkcie pečene (podľa Child-Pugh skóre) neboli skúmaní.

Nie je potrebné upravovať začiatočnú dávku u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene, pretože sérové koncentrácie lanreotidu u týchto populácií sú pravdepodobne v rámci rozmedzia sérových koncentrácií, ktoré sú bezpečne tolerované u zdravých jedincov.

Starší pacienti

U starších pacientov sa preukázalo zvýšenie biologického polčasu a priemerného času pretrvávania v porovnaní so zdravými mladými jedincami. Nie je potrebné upravovať začiatočnú dávku u starších pacientov, pretože sérové koncentrácie lanreotidu v tejto populácii sú pravdepodobne v rámci rozmedzia sérových koncentrácií, ktoré sú bezpečne tolerované u zdravých jedincov.

V populačnej farmakokinetickej analýze pacientov s GEP-NET, vrátane 122 vo veku 65 až 85 rokov, nebol pozorovaný žiaden vplyv veku na klírens a distribučný objem lanreotidu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

V štúdiách s biologickými testami na karcinogenitu uskutočnenými na potkanoch a myšiach sa nepozorovali žiadne systémové neoplastické zmeny pri dávkach oveľa vyšších, ako sú terapeutické dávky u ľudí. Zvýšená incidencia subkutánných tumorov sa pozorovala v mieste injekcie pravdepodobne z dôvodu zvýšenej frekvencie podávania dávky u zvierat (denne) v porovnaní s dávkovaním raz mesačne u ľudí, a preto nemusí byť klinicky významná.

V sérii štandardných *in vitro* a *in vivo* testov lanreotid nepreukázal žiadny genotoxický potenciál.

Lanreotid nebol teratogénny u potkanov a králikov. Embryo-fetálna toxicita bola pozorovaná u potkanov (zvýšené predimplantačné straty) a u králikov (zvýšené postimplantačné straty). Reprodukčné štúdie na gravidných potkanoch, ktoré dostávali 30 mg/kg každé 2 týždne subkutánnou injekciou (5-krát vyššia dávka ako u ľudí na základe porovnania plochy povrchu tela), preukázali znížené embryo-fetálne prežívanie. Štúdie na gravidných králikoch, ktoré dostávali subkutánne injekcie v dávke 0,45 mg/kg/deň (dvojnásobok terapeutической expozície u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke 120 mg, na základe porovnania relatívnej plochy povrchu tela), preukázali znížené prežívanie plodu a nárast abnormalít kostrových a mäkkých tkanív plodu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Voda na injekcie

Ľadová kyselina octová (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po otvorení ochranného hliníkového vrečka sa má liek podať okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C) v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Ak bol liek v hermeticky uzavretom vrečku vystavený maximálnej teplote 40 °C spolu najviac 24 hodín, môže sa vrátiť do chladničky (počet teplotných výkyvov nesmie byť viac ako trikrát) na ďalšie uchovávanie a neskoršie použitie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Mytolente je dodávaný v naplnenej injekčnej striekačke (z polypropylénu s gumenou piestovou zátkou z termoplastického elastoméru s polypropylénovým bezpečnostným uzáverom) umiestnenej v plastovej podložke v hermeticky uzatvorenom hliníkovom vrečku a so samostatne zabaleným automatickým bezpečnostným systémom na jednorazové ihly. Oboje je zabalené v papierovej škatuľke.

Škatuľka s jednou 0,5 ml injekčnou striekačkou a pribalenou bezpečnostnou ihlou (1,2 mm x 20 mm).

Multibalenie s 3 škatuľkami, z ktorých každá obsahuje jednu 0,5 ml injekčnú striekačku s pribalenou bezpečnostnou ihlou (1,2 mm x 20 mm).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke je pripravený na použitie.

Po prvom otvorení je na okamžité jednorazové použitie. Nepoužívajte, ak je vrečko poškodené alebo otvorené.

Je dôležité liek aplikovať presne podľa pokynov v písomnej informácii pre používateľa.

Použitá injekčná pomôcka sa musí zlikvidovať do nádoby určenej na ostré predmety.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amdipharm Limited
3 Burlington Road
Dublin 4
Írsko

Amdipharm Limited je súčasťou skupiny ADVANZ PHARMA.

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Mytolente 60 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: 56/0107/21-S
Mytolente 90 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: 56/0108/21-S

Mytolente 120 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke: 56/0109/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2024