

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ipstyl Autogel 60 mg / 90 mg / 120 mg
injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lanreotid 60 mg, 90 mg og 120 mg som lanreotidacetat.

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder en overmettet oppløsning av lanreotidacetat tilsvarende 0,246 mg lanreotidbase/mg oppløsning som gir en injeksjonsdose på henholdsvis 60 mg, 90 mg og 120 mg lanreotid.

For en fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

Hvit til svakt gul, tyktflytende oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Akromegali når kirurgisk behandling, stråling eller dopaminagonister ikke har gitt tilfredsstillende effekt på symptomer og tilfredsstillende reduksjon av plasmanivået av veksthormon og IGF-1.
- Akromegali hos pasienter når kirurgisk behandling og/eller stråling ikke er et alternativ.
- Behandling av gastroenteropankreatiske nevroendokrine tumorer (GEP-NET), grad 1 og visse tumorer av grad 2 (Ki67-indeks opptil 10 %), i midttarm, pankreas eller av ukjent opphav, med unntak av primærtumor i baktarm, hos voksne pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastaserende sykdom (se pkt. 5.1).
- Symptomer ved tumorer, primært karsinoider, i det gastroenteropankreatiske endokrine system.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Ipstyl Autogel er tilgjengelig i tre styrker med 60 mg, 90 mg og 120 mg lanreotid.

Akromegali

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

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

Dersom ønsket respons ikke oppnås, kan dosen økes.

Dosen kan økes hvis GH-nivåer er over 2,5 ng/ml.

Ved GH-nivåer mellom 2,5 ng/ml og 1 ng/ml kan dosen opprettholdes hvis aldersjustert IGF-1-nivå er normalt.

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

Pasienter som er godt kontrollerte på en somatostatinanalog kan behandles med Ipstyl Autogel 120 mg hver 42. eller hver 56. dag. For eksempel kan pasienter som er godt kontrollert med Ipstyl Autogel 60 mg administrert hver 28 dag, behandles med Ipstyl Autogel 120 mg hver 56 dag. Pasienter som er godt kontrollert med Ipstyl Autogel 90 mg administrert hver 28 dag, kan behandles med Ipstyl Autogel 120 mg hver 42 dag.

Langvarig monitorering av symptomer, GH- og IGF-1-nivåer skal utføres som klinisk indisert.

Symptomer forbundet med neuroendokrine tumorer

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

Deretter skal dosen justeres i samsvar med den graden av symptomlindring som oppnås. Maksimalt anbefalte dose er 120 mg Ipstyl Autogel hver 28 dag.

Pasienter som er godt kontrollerte på en somatostatinanalog kan behandles med Ipstyl Autogel 120 mg hver 42. eller hver 56. dag. For eksempel kan pasienter som er godt kontrollert med Ipstyl Autogel 60 mg administrert hver 28 dag, behandles med Ipstyl Autogel 120 mg hver 56 dag. Pasienter som er godt kontrollert med Ipstyl Autogel 90 mg administrert hver 28 dag, kan behandles med Ipstyl Autogel 120 mg hver 42 dag. Symptomer skal overvåkes nøye ved endring av behandling til lengre doseintervaller.

Behandling av gastroenteropankreatiske nevroendokrine tumorer (GEP-NETs), grad 1 og visse tumorer av grad 2 (Ki67-indeks opptil 10 %), i midttarm, pankreas eller av ukjent opphav, med unntak av primærtumor i baktarm, hos voksne pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastaserende sykdom

Anbefalte dose er én injeksjon Ipstyl Autogel på 120 mg som administreres hver 28. dag.

Behandlingen med Ipstyl Autogel bør fortsette så lenge som nødvendig for å oppnå tumorkontroll.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

Da lanreotid har et bredt terapeutisk vindu, er dosejustering ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 5.2 Farmakokinetiske egenskaper).

Eldre pasienter

Da lanreotid har et bredt terapeutisk vindu, er dosejustering ikke nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2 Farmakokinetiske egenskaper).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Ipstyl Autogel hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Ipstyl Autogel gis som dyp subkutan injeksjon i den øvre ytre kvadranten av setet eller i øvre ytre lår.

Pasienter som får en fast dose Ipstyl Autogel, kan etter adekvat opplæring fra helsepersonell administrere preparatet selv, eller få en annen opplært person til å gjøre dette. Ved selvinjeksjon må injeksjonen settes øverst på yttersiden av låret.

Helsepersonell bør avgjøre om pasienten eller en annen person med opplæring kan sette injeksjonen.

Uavhengig av injeksjonssted bør huden ikke klypes sammen og nålen bør stikkes raskt inn i sin fulle lengde, vinkelrett på huden.

Injeksjonsstedet bør varieres mellom høyre og venstre side.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, somatostatin eller beslektede peptider, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Gallestein og komplikasjoner av gallestein:

Lanreotid kan redusere motiliteten til galleblæren og føre til dannelse av gallesteiner. Det kan derfor hende at pasienter må monitoreres med jevne mellomrom. Ved langvarig behandling anbefales det å utføre ultralydundersøkelse av galleblæren, før behandling og hver 6. måned (se pkt. 4.8).

Etter markedsføring har gallestein som har ført til komplikasjoner vært rapportert, inkludert kolecystitt, kolangitt og pankreatitt, som krever kolecystektomi hos pasienter som tar lanreotid. Hvis kolelithiasis-komplikasjoner mistenkes, seponeres lanreotid og passende behandling av cholelithiasis gis.

Hyperglykemi og hypoglykemi:

Farmakologiske studier i dyr og mennesker har vist at lanreotid, lik somatostatin og dets analoger, hemmer insulin- og glukagonfrigjøring. Pasienter kan derfor oppleve hypoglykemi eller hyperglykemi under behandling med lanreotid. Blodsukkerkonsentrasjonen bør følges når behandling med lanreotid settes i gang eller når dosen endres, og behandlingen av diabetespasienter skal følgelig justeres.

Hypothyreoidisme:

En liten reduksjon i thyroideafunksjonen er sett under behandling med lanreotid hos pasienter med akromegali, selv om klinisk hypothyreoidisme er sjeldent. Tester av thyroideafunksjonen anbefales der dette er klinisk indisert.

Bradykardi:

Lanreotid kan føre til redusert hjerterefrekvens uten nødvendigvis å føre til bradykardi hos pasienter uten underliggende hjerteproblemer. Hos pasienter som har hjertelidelser før start av behandling med lanreotid kan sinus bradykardi oppstå. Forsiktighet bør utvises ved oppstart av behandling med lanreotid hos pasienter med bradykardi (se pkt. 4.5).

Pankreasfunksjonen:

Eksokrin pankreasinsuffisiens (EPI) er observert hos noen pasienter som får behandling med lanreotid for gastroenteropankreatiske nevroendokrine tumorer. Symptomer på EPI kan være steatoré, løs avføring, oppblåsthet og vekttap. Screening og egnet behandling for EPI i henhold til kliniske retningslinjer bør vurderes for symptomatiske pasienter.

Overvåkning av hypofysetumor:

Hos pasienter med akromegali er bruk av lanreotid ikke unntatt fra overvåking av volumet av hypofysetumoren.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Den farmakologiske gastrointestinale effekten av lanreotid kan resultere i en reduksjon av intestinal absorpsjon av andre legemidler ved samtidig administrering, inkludert ciklosporin. Samtidig administrering av ciklosporin og lanreotid kan redusere den relative biotilgjengeligheten av ciklosporin. Det kan derfor være nødvendig å justere ciklosporindosen for å opprettholde terapeutiske nivåer.

Interaksjoner med sterkt plasmabundne legemidler er lite sannsynlig på grunn av lanreotids moderate binding til serumproteiner.

Begrensede publisert data indikerer at samtidig administrering av somatostatinanaloger og bromokriptin kan øke tilgjengeligheten av bromokriptin.

Det kan være nødvendig med dosejustering av insulin og antidiabetika når disse administreres sammen med Ipstyl Autogel.

Risiko for hypoglykemi eller hyperglykemi: reduksjon i behovet for antidiabetisk behandling etter reduksjon eller økning i endogen glukagonsekresjon.

Glykemisk egenkontroll må forsterkes og doseringen av antidiabetika under behandling med lanreotid bør tilpasses etter behov.

Samtidig administrering av legemidler som induserer bradykardi (f.eks. betablokkere) kan ha en additiv effekt på den svake reduksjonen av hjerterytmen forbundet med lanreotid. Det kan være nødvendig med dosejustering ved slik samtidig administrering.

Begrensede tilgjengelige publisert data indikerer at somatostatinanaloger kan redusere metabolsk clearance av forbindelser som er kjent for å bli metabolisert av cytokrom P450-enzymene, og dette kan være på grunn av suppresjon av veksthormon. Siden det ikke kan utelukkes at lanreotid har denne effekten, bør andre legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4 og som har en lav terapeutisk indeks (f.eks. kinidin og terfenadin) brukes med forsiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes begrenset mengde data (mindre enn 300 graviditetsutfall) fra bruk av lanreotid hos gravide kvinner.

Data fra dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet, men ingen funn på teratogene effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen hos gravide er ukjent.

Som et forebyggende tiltak er det foretrukket å unngå bruk av lanreotid under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om lanreotid utskilles i morsmelk hos mennesker. Risiko hos nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Ipstyl Autogel bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ipstyl Autogel har liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Det er ikke utført studier av effektene på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Svimmelhet er imidlertid rapportert ved bruk av Ipstyl Autogel (se pkt. 4.8). Dersom en pasient er påvirket bør han/hun ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger rapportert av pasienter med akromegali og GEP-NET behandlet med lanreotid i kliniske studier er angitt under tilhørende organsystem i henhold til følgende klassifisering: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

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

Bivirkningsprofilen er tilsvarende for alle indikasjoner.

Organklassesystem	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til < 1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til < 1/100)	Erfaringer etter markedsføring (frekvens ikke kjent)
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>				Allergiske reaksjoner (inkludert angioødem, anafylaksi, overfølsomhet)
<i>Stoffskifte-og ernæringsbetingede sykdommer</i>		Hypoglykemi, nedsatt appetitt**, hyperglykemi, diabetes mellitus		
<i>Psykiatriske lidelser</i>			Insomni*	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>		Svimmelhet, hodepine, letargi**		
<i>Hjertesykdommer</i>		Sinus- bradykardi*		
<i>Karsykdommer</i>			Hetetokter*	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Diaré, løs avføring*, abdominale smerter	Kvalme, oppkast, forstoppelse, flatulens, abdominal distensjon, abdominalt ubehag*, dyspepsi, steatoré**	Misfarging av feces*	Eksokrin pankreas- insuffisiens, pankreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	Gallestein	Biliær dilatasjon*		Kolecystitt, kolangitt
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		Alopesi, hypotrikose*		
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>		Muskel- skjelettsmerter** , myalgi**		
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>		Asteni, fatigue, reaksjoner på injeksjonsstedet (smerte, klump, indurasjon, nodul, pruritus)		Abscess på injeksjonsstedet
<i>Undersøkelser</i>		Økt ALAT*, unormal ASAT*, unormal ALAT*, økt	Økt ASAT*, økt mengde alkalisk fosfatase i blodet*, unormale	

Organklasser	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til < 1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til < 1/100)	Erfaringer etter markedsføring (frekvens ikke kjent)
		mengde bilirubin i blodet*, økt mengde glukose i blodet*, økt mengde glykosylert hemoglobin*, vektreduksjon, reduserte pankreas- enzymer**	mengde bilirubin i blodet*, redusert mengde natrium i blodet*	

* basert på en samling av studier utført hos pasienter med akromegali.

** basert på en samling av studier utført hos 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 overdosering skal symptomatisk behandling igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofyse-, hypothalamushormoner og analoger; Somatostatin og analoger, ATC-kode: H01C B03

Virkningsmekanisme

Lanreotid er en oktapeptidanalogue av naturlig somatostatin. I likhet med somatostatin er lanreotid en hemmer av forskjellige endokrine, nevroendokrine, eksokrine og parakrine funksjoner. Det viser høy bindingsaffinitet for humane somatostatinreseptorer (SSTR) 2 og 5 og redusert bindingsaffinitet for humane SSTR 1, 3 og 4. Aktiviteten ved human SSTR 2 og 5 er hovedmekanismen som anses som ansvarlig for hemming av veksthormon. Lanreotid er mer aktiv enn naturlig somatostatin og har en lengre virkning.

Lanreotid, som somatostatin, viser en generell eksokrin antisekretorisk effekt. Det hemmer den basale sekresjonen av motilin, gastrisk inhibitorisk peptid og pankreatisk polypeptid, men har ingen signifikant effekt på fastende sekretin- eller gastrinsekresjon. I tillegg senker det nivåene av plasma kromogranin A og urin-5-HIAA (5-hydroksyindoleeddiksyre) hos pasienter med GEP-NET og forhøyede nivåer av disse tumormarkørene.

Lanreotid hemmer i betydelig grad måltidsinduserte økninger i blodgjennomstrømming i øvre mesenteriske arterie og portåren. Lanreotid reduserer prostaglandin E1-stimulert sekresjon av vann, natrium, kalium og klorid fra øvre del av tynntarmen betydelig. Lanreotid reduserer prolaktinnivåer hos pasienter med akromegali som behandles over lang tid.

Hos pasienter med akromegali kan lanreotid føre til en reduksjon i volumet av tumorvevet.

I en ikke-kontrollert, åpen studie fikk 90 tidligere ubehandlede akromegalipasienter med diagnostisert hypofyseadenom hvor det ikke var forventet behov for kirurgisk hypofysebehandling eller strålebehandling, Ipstyl Autogel 120 mg hver 28. dag i 48 uker.

Mens respondent raten ikke oppnådde statistisk signifikans, ble det observert en reduksjon av tumorvolum på ≥ 20 % hos 56/89 av pasientene (63 %, 95 % KI: 52-73 %) i uke 48.

I uke 48 var gjennomsnittlig reduksjon av tumorvolum 26,8 %.

I uke 48, var veksthormonnivåene på $< 2,5$ mikrog/l hos 77,8 % av pasientene og IGF-1-nivåene ble normalisert hos 50 %. Hos 43,5 % av pasientene ble det observert normaliserte IGF-1-nivåer kombinert med veksthormonnivåer på $< 2,5$ mikrog/l.

De fleste pasientene rapporterte om forbedring av akromegalisymptomer som hodepine (38,7 %), fatigue (56,5 %), overdreven svetting (66,1 %), artralgi (59,7 %) og bløtvevshevelser (66,1 %).

Fra uke 12 og framover ble det observert både tidlig og vedvarende reduksjon av tumorvolum og reduksjon av veksthormon- og IGF-1-nivåer, noe som ble opprettholdt i 48 uker.

En fase III, 96-ukers fast varighet, randomisert, dobbeltblindet, multisenter, placebokontrollert studie av Ipstyl Autogel ble utført hos pasienter med gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer for å undersøke den veksthemmende effekten av lanreotid.

Pasientene ble randomisert 1:1 til enten å få Ipstyl Autogel 120 mg hver 28. dag ($n = 101$) eller placebo ($n = 103$). Randomisering var stratifisert ved inklusjon etter tidligere behandling og tilstedeværelse/fravær av progresjon ved baseline målt etter RECIST 1,0 (Response evalueringskriterier i solide tumorer) i løpet av en 3 til 6 måneders screeningfase.

Pasientene hadde metastatisk og/eller lokalavansert inoperabel sykdom med histologisk bekreftet høyt eller middels differensierte tumorer hovedsakelig lokalisert i pankreas (44,6 %), midttarm (35,8 %), baktarm (6,9 %) eller fra annet/ukjent opprinnelsessted (12,7 %).

69 % av pasientene med GEP-NET hadde tumor grad 1 (G1), definert enten ved en proliferasjonsindeks $Ki67 \leq 2$ % (50,5 % av den totale pasientpopulasjonen) eller en mitotisk indeks < 2 mitoser/10 HPF (18,5 % av den totale pasientpopulasjonen), og 30 % av pasientene med GEP-NET hadde tumorer i lavere område av grad 2 (G2) (definert ved $Ki67$ -indeks > 2 % - ≤ 10 %). Hos 1 % av pasientene var informasjon om grad ikke tilgjengelig. Studien ekskluderte pasienter med G2 GEP-NET med en høyere cellulær proliferasjonsindeks ($Ki67 > 10$ % - ≤ 20 %) og G3 GEP-neuroendokrine karsinomer ($Ki67$ indeks > 20 %).

Totalt 52,5 % av pasientene hadde en levertumorbelastning ≤ 10 %, 14,5 % hadde en levertumorbelastning > 10 og ≤ 25 % og 33 % hadde en levertumorbelastning > 25 %.

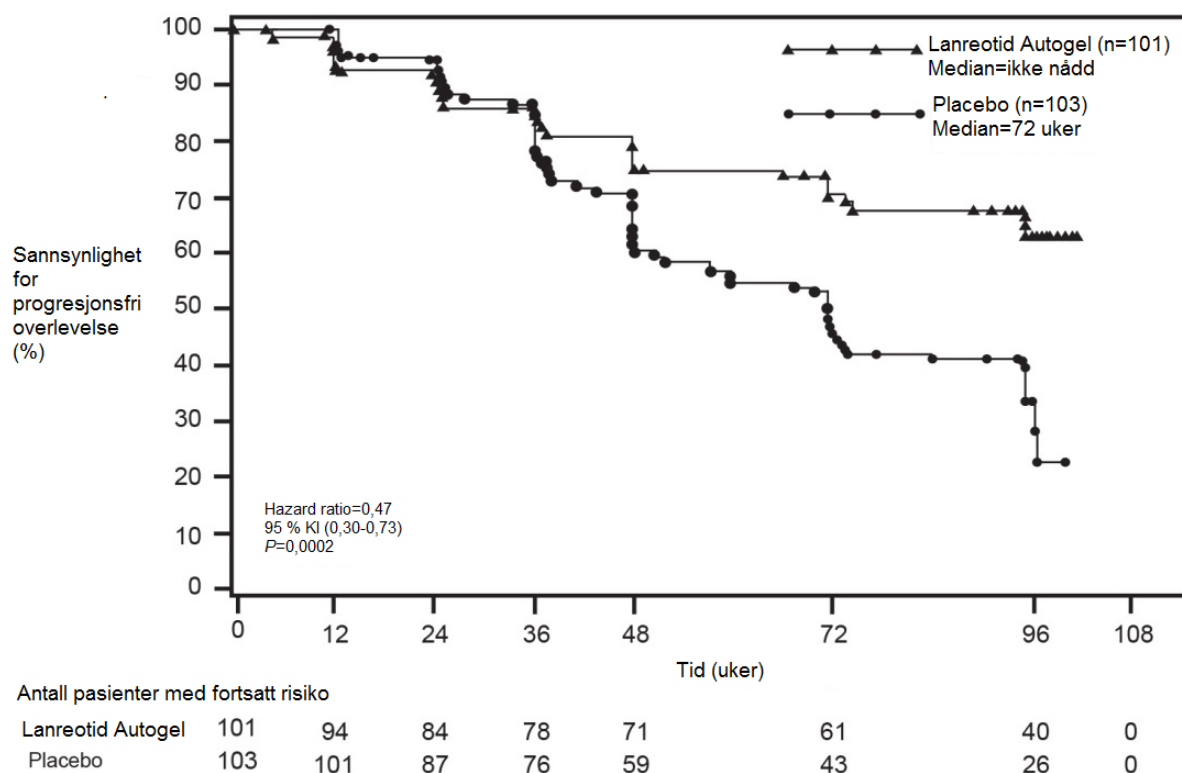
Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) målt som tid til enten sykdomsprogresjon etter RECIST 1.0 eller død innen 96 uker etter første administrerte behandling. Analyse av PFS benyttet uavhengig sentralt-gjennomgått radiologisk vurdering av progresjon.

Tabell 1: Effekteresultater fra fase III-studien

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

	96,00)			
--	--------	--	--	--

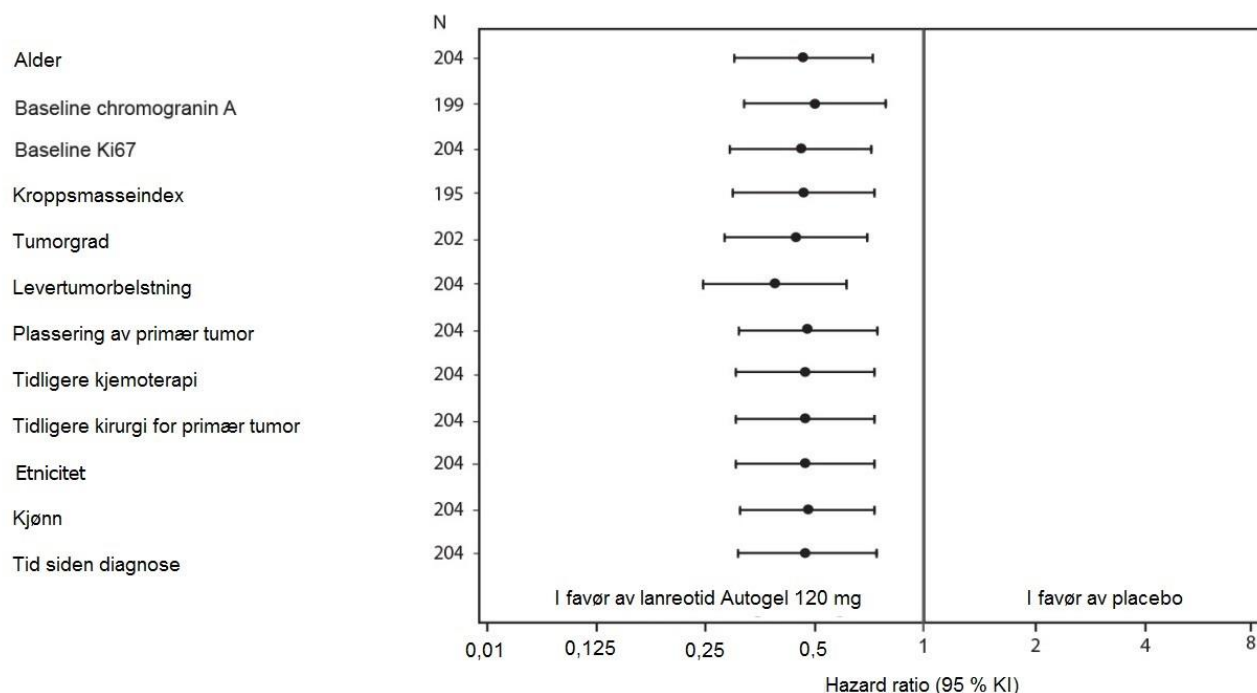
Figur 1: Kaplan-Meier progresjonsfri overlevelseskurver



Den kliniske fordel av behandling med lanreotid i å redusere risikoen for progresjon eller død var konsekvent uavhengig av plasseringen av primær tumor, levertumorbelastning, tidligere kjemoterapi, baseline Ki67, tumorgrad eller andre forhåndsbestemte karakteristikk som vist i figur 2.

I den totale studiepopulasjonen var det observert en klinisk relevant effekt av behandlingen med Ipstyl Autogel hos pasienter med tumorer i pankreas, midttarm og annet/ukjent opprinnelsessted. Det begrensede antallet pasienter med tumorer i baktarm (14/204) gjorde det vanskelig å tolke resultatene i denne undergruppen. Tilgjengelige data tyder ikke på noen fordel av lanreotid hos disse pasientene.

Figur 2: Resultater fra Cox proporsjonale hazard kovariater-analyse av PFS



Merk: Alle HR er den relative hazard for lanreotid Autogel versus placebo. Resultatene for kovariater er derivert fra separat Cox PH modeller med kategorier for behandling, progresjon ved baseline, tidligere behandling ved oppstart og de kategoriene som er listet på den vertikale akse.

En cross-over fra placebo til åpen lanreotide Autogel forekom hos 45,6 % (47/103) av pasientene i forlengelsesstudien.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ipstyl Autogel i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved akromegali og hypofysær kjempevekst (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk). Det europeiske legemiddelkontoret har oppført gastroenteropankreatiske nevroendokrine tumorer (bortsett fra nevroblastom, ganglioneuroblastom, feokromocytom) på listen over klassefritak.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Vesentlige farmakokinetiske parametre for lanreotid etter intravenøs administrering hos friske frivillige indikerer begrenset ekstravaskulær distribusjon, med et distribusjonsvolum ved steady-state på 16,1 liter. Total clearance var 23,7 liter/time, terminal halveringstid 1,14 timer og gjennomsnittlig residensstid 0,68 timer.

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

Etter en dyp subkutan administrering av Ipstyl Autogel 60, 90 og 120 mg hos friske frivillige, økte lanreotidkonsentrasjonene til gjennomsnittlige maksimale serumkonsentrasjoner på henholdsvis 4,25, 8,39 og 6,79 ng/ml. Disse C_{max} -verdiene ble nådd i løpet av den første dagen, henholdsvis 8, 12 og 7 timer etter administrering (gjennomsnittlige verdier). Fra toppkonsentrasjonene av lanreotid i serum, sank konsentrasjonen sakte med første ordens kinetikk og med en terminal halveringstid på henholdsvis 23,3, 27,4 og 30,1 dager. 4 uker etter administreringen var gjennomsnittlige serumkonsentrasjoner av lanreotid henholdsvis 0,9, 1,11 og 1,69 ng/ml. Absolutt biotilgjengelighet var henholdsvis 73,4, 69,0 og 78,4 %.

Etter en dyp, subkutan injeksjon med Ipstyl Autogel 60, 90 og 120 mg hos pasienter med akromegali, økte lanreotidkonsentrasjonene til gjennomsnittlige maksimale serumkonsentrasjoner på henholdsvis 1,6, 3,5 og 3,1 ng/ml. Disse C_{max} -verdiene ble nådd i løpet av den første dagen henholdsvis 6, 6 og 24 timer etter administrering. Fra toppkonsentrasjonene av lanreotid i serum, sank konsentrasjonen sakte med første ordens kinetikk. 4 uker etter administreringen var gjennomsnittlige serumkonsentrasjoner av lanreotid henholdsvis 0,7, 1,0 og 1,4 ng/ml.

Steady-state serumkonsentrasjoner for lanreotid ble i gjennomsnitt nådd etter 4 injeksjoner hver 4. uke. Etter gjentatt dosering administrert hver 4. uke var gjennomsnittlige C_{max} -verdier ved steady-state 3,8, 5,7 og 7,7 ng/ml for henholdsvis 60, 90 og 120 mg. Gjennomsnittlige C_{min} -verdier var 1,8, 2,5 og 3,8 ng/ml. Fluktasjonsindeksen ("peak/trough") var moderat, i området 81-108 %.

Lineære farmakokinetiske frissettingsprofiler ble sett etter dyp, subkutan administrering av Ipstyl Autogel 60, 90 og 120 mg hos pasienter med akromegali.

I en PK populasjonsanalyse hos 290 GEP-NET-pasienter som fikk Ipstyl Autogel 120 mg, ble rask initial frisetting observert med gjennomsnittlige C_{max} -verdier på $7,49 \pm 7,58$ ng/ml oppnådd innen den første dagen etter en enkelt injeksjon. Steady-state konsentrasjoner ble oppnådd etter 5 injeksjoner av Ipstyl Autogel 120 mg hver 28. dag og ble opprettholdt inntil den siste evalueringen (inntil 96 uker etter første injeksjon). Ved steady-state var de gjennomsnittlige C_{max} -verdiene $13,9 \pm 7,44$ ng/ml, og gjennomsnittlig laveste serumnivå var $6,56 \pm 1,99$ ng/ml. Gjennomsnittlig tilsynelatende terminal halveringstid var $49,8 \pm 28,0$ dager.

Nedsatt nyre-/leverfunksjon

Personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon viser ca. en halvering i total serumclearance av lanreotid, og som et resultat av dette øker halveringstiden og AUC. Hos personer med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon ble det sett en reduksjon i clearance (30 %). Distribusjonsvolum og gjennomsnittlig residenstid økte hos personer med alle grader av nedsatt leverfunksjon.

I en PK-populasjonsanalyse av GEP-NET-pasienter behandlet med Ipstyl Autogel, inkludert 165 med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon (henholdsvis 106 og 59), ble det ikke observert noen effekt på lanreotidclearance. GEP-NET-pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble ikke undersøkt.

Ingen GEP-NET-pasienter med nedsatt leverfunksjon (som per Child-Pugh-score) ble undersøkt.

Det er ikke nødvendig å endre startdosen hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, da serumkonsentrasjonene av lanreotid hos disse populasjonen er forventet å være godt innenfor serumkonsentrasjonene som tolereres sikkert av friske personer.

Eldre pasienter

Eldre pasienter viser økt halveringstid og gjennomsnittlig residenstid sammenlignet med friske, unge personer.

Det er ikke nødvendig å endre startdosen hos eldre pasienter, da serumkonsentrasjonene av lanreotid hos denne populasjonen er forventet å være godt innenfor serumkonsentrasjonene som tolereres sikkert av friske personer.

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser vurdert tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten relevans for klinisk bruk.

I studier av karsinogene bioanalyser utført på rotte og mus ble det ikke sett systemiske neoplastiske endringer ved eksponeringsnivåer som overstiger de som oppnås hos mennesker ved terapeutiske doser. Økt forekomst av subkutane tumorer ble sett på injeksjonsstedet, sannsynligvis på grunn av økt

doseringshyppighet hos dyr (daglig) sammenlignet med månedlig dosering hos mennesker, og den kliniske relevansen er derfor usikker.

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

Lanereotid var ikke teratogent hos rotter eller kaniner. Embryo-/fostertoksisitet ble observert hos rotter (økning i pre-implantasjonstap) og hos kaniner (økning i post-implantasjonstap).

Reproduksjonsstudier hos drektige rotter gitt 30 mg/kg ved subkutan injeksjon hver 2. uke (fem ganger human dosen, basert på sammenlikning av kroppsoverflate) resulterte i nedsatt embryo-/fosteroverlevelse. Studier av drektige kaniner gitt subkutane injeksjoner på 0,45 mg/kg/dag (to ganger human terapeutisk eksponering ved maksimum anbefalt dose på 120 mg, basert på sammenlikning av relativ kroppsoverflate) viser redusert fosteroverlevelse og en økning i abnormiteter i skjelett/bløtvev hos fostre.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Vann til injeksjonsvæsker
Eddiksyre, konsentrert (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter at den laminerte beskyttelsesposen er åpnet, bør legemidlet administreres umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

Etter uttak fra kjøleskap kan legemiddel oppbevart i den laminerte posen legges tilbake i kjøleskap (antallet temperaturavvik må ikke overskride tre ganger) for videre oppbevaring og brukes ved et senere tidspunkt, forutsatt at legemidlet ikke har vært oppbevart lenger enn totalt 72 timer ved høyst 40 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ipstyl Autogel leveres i en ferdigfylt sprøyte (polypropylen) med automatisk sikkerhetsanordning med stempelpropp (brombutylgummi) og en kanyle (rustfritt stål) dekket av en plasthette.

Hver bruksklare ferdigfylte sprøyte ligger på et plastbrett og er pakket i en laminert pose og eske.

Ipstyl Autogel 60 mg / 90 mg / 120 mg:
Pakning med én ferdigfylt sprøyte med påmontert kanyle.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsningen til injeksjon i ferdigfylt sprøyte er bruksferdig.

Skal brukes umiddelbart etter at pakningen er åpnet.

Kun til engangsbruk.

Det er viktig at injeksjon av preparatet utføres nøyaktig i henhold til bruksanvisningen i pakningsvedlegget.

Preparatet skal ikke brukes dersom den laminerte posen er skadet eller åpnet.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Kista Science Tower
Färögatan 33
SE-164 51 Kista
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

60 mg: 00-9692
90 mg: 01-58
120 mg: 01-59

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

24.07.2002/16.05.2009

10. OPPDATERINGSDATO

13.10.2023