

SOMATULINE^R AUTOGEL^R

Solution for injection

СОМАТУЛИН АУТОГЕЛ

Инжекционен разтвор

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

BEAUFOUR IPSEN INTERNATIONAL

**Май 2003
RAPP 50551**



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SOMATULINE^R AUTOGEL^R 60 mg. solution for injection.
СОМАТУЛИН АУТОГЕЛ 60 mg. инжекционен разтвор.

SOMATULINE^R AUTOGEL^R 90 mg. solution for injection.
СОМАТУЛИН АУТОГЕЛ 90 mg. инжекционен разтвор.

SOMATULINE^R AUTOGEL^R 120 mg. solution for injection.
СОМАТУЛИН АУТОГЕЛ 120 mg. инжекционен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Lanreotide(INN), като lanreotide acetate 60 mg

Lanreotide(INN), като lanreotide acetate 90 mg

Lanreotide(INN), като lanreotide acetate 120 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВООПАЗЕНИЕТО	
Приложение към И-2842/И-2843/И-2844 разрешение за употреба № 21.10.04г.	
661/21.09.04	<i>Amend</i>

Лекарственият продукт представлява предварително напълнени спринцовки с преситен инжекционен разтвор на **Lanreotide acetate**. В 1mg от този разтвор се съдържат 0.246 mg lanreotide base. След пълно инжектиране тези лекарствени продукти осигуряват дози от 60 mg, 90 mg и 120 mg **Lanreotide** съответно.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Бял, прозрачен, вискозен, преситен разтвор поставен в предварително напълнена спринцовка и готов за приложение.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗНИЯ

- SOMATULINE AUTOGEL се прилага при продължително лечение на пациенти с акромегалия, когато кръвните нива на растежен хормон (Growth Hormon GH) и/или инсулино подобния фактор на растежа-(Insulin-like Growth Factor-1 IGF-1) се задържат извън нормите. Това лечение се налага след хирургична и/или лъчетерапия или по други причини. Целта на лечението в случаите на акромегалия е да се редуцират



нивата на GH и IGF-1 и ако е възможно да се нормализират тяхните стойности.

- SOMATULINEE AUTOGEL се прилага и за облекчаване на симптомите свързани с акромегалията.
- SOMATULINEE AUTOGEL е показан и за лечение на симптоми свързани с невроендокринни тумори.

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Акромегалия

При започване на лечението се препоръчва доза от 60 до 120 mg. на всеки 28 дена.

Така например, ако пациентите са лекувани предварително с SOMATULINEE P.R. 30 mg с доза, която е прилагана на всеки 14 дни, началната доза от SOMATULINEE AUTOGEL, трябва да бъде 60 mg.на всеки 28 дни. При пациенти предварително лекувани с SOMATULINEE P.R. 30 mg .с доза , която е прилагана на всеки 10 дни, началната доза от SOMATULINEE AUTOGEL, трябва да бъде 90 mg.на всеки 28 дни.

По време на лечението дозата трябва да бъде съобразена за всеки пациент в зависимост от получените резултати: намаление на симптомите и/или намаление на нивата на GH и/или IGF-1. Ако желаният отговор не се получава, дозата може да бъде увеличена.

Продължителното мониториране на клиничните показатели и нивата на GH и/или IGF-1, трябва да бъде задължително за правилното определяне на режима на дозиране на SOMATULINEE AUTOGEL

Невроендокринни тумори

Препоръчва се начална доза от 60 до 120 mg. на всеки 28 дена.

В последствие дозата би трябвало да бъде индивидуализирана според степента на получените облекчения в симптоматиката.

Начин на приложение

SOMATULINEE AUTOGEL трябва да бъде инжектиран чрез дълбока подкожна инжекция в седалището. Иглата трябва да бъде вкарана перпендикулярно на кожата., до края на нейната дължина,

ПО НАСТОЯЩЕМ НЯМА ОПИТ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕТО НА SOMATULINEE AUTOGEL ПРИ ДЕЦА, ЕТО ЗАЩО УПОТРЕБАТА НА SOMATULINEE AUTOGEL ПРИ ДЕЦА НЕ ТРЯБВА ДА СЕ ПРЕПОРЪЧВА!

4.3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Свръхчувствителност към **Lanreotide** и към пептиди с подобна структура
- Бременост и кърмене



4.4 СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

- Фармакологични изследвания при животни и хора са показали, че *Lanreotide*, подобно на *Somatostatin* и неговите аналози, може да предизвика временно инхибиране на секрецията на инсулина и глюкагона. Следователно, при пациентите с диабет лекувани със SOMATULINEE AUTOGEL могат да се очакват леки временни промени на нивата на глюкозата в кръвта. Ето защо кръвните нива на глюкозата трябва да бъдат контролирани, с цел да се избере и добави подходящо антидиабетично лечение.
- При пациенти с акромегалия по време на лечението с *Lanreotide* е наблюдавано слабо намаление на тироидната функция. Въпреки това, обаче, клиничен хипотирозидизъм е установен с малка честота (рядък < 1%). Препоръчва се тестът за тироидната функция да бъде правен, когато се установят клинични симптоми за това.
- *Lanreotide* намалява мотилитета на жлъчния мехур. Ето защо, ако има клинични симптоми за това, се препоръчва ехография на жлъчен мехур, както в началото на лечението, така и по време на лечението.
- Ако се установи наличието на камани в жлъчката, в повечето случаи това е асимптоматично. Лечението по нататък трябва да се проведе според установените клинични показатели.
- При пациентите с тежка бъбречна недостатъчност се наблюдава приблизително двукратно намаление на **тоталния плазмен клирънс (Cl_{tot})** на *Lanreotide* и съответстващо нарастване на **времето на полуелиминиране T_{1/2}** и **AUC**. При наличието на чернодробна недостатъчност се наблюдава нарастване на **обема на разпределение (V_d)** и **средното резидентно време (MRT)**, но не е установена промяна в **тоталния клирънс и AUC**. По-възрастните пациенти показват увеличение на времето на полуелиминиране и средното резидентно време в сравнение със стойностите на тези параметри при млади здрави доброволци. Въпреки описаните промени в фармакокинетиката на *Lanreotide* при пациенти с чернодробна и/или бъбречна недостатъчност, поради наличието на широк терапевтичен прозорец не налагат промени в режима на дозиране.

4.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

- При едновременно прилагане на *Lanreotide i.m.* и Cyclosporine p.o. се наблюдава намаление на плазмената концентрация на Cyclosporine, като резултат от понижаване на интестиналната му резорбция. Ето защо за поддържане на плазмените нива на Cyclosporine се препоръчва увеличаване на дозата, по време на лечение с *lanreotide* и редуциране отново след спирането на това лечение.



- Поради умереното протеино свързване на *Lanreotide* (средно 78%), не се очакват взаимодействия на *Lanreotide* с лекарства, които имат високи стойности на свързване с плазмените протеини,

4.6 БРЕМЕНОСТ И КЪРМЕНЕ

- Изследвания върху репродуктивността на плъхове и зайци в дози 33 пъти по големи от дозите при хора не са показали риск за фетотоксичност, липсват обаче адекватни и добре контролирани наблюдения при бременни жени. Тъй като изследванията на репродуктивността при животни, не винаги могат да предсказват биологичния отговор при хора ***това лекарство не трябва да се предписва на бременни, освен в належащи случаи.***
- Описани са наблюдения върху шест бременни и една съмнителна бременост, лекувани с *lanreotide*. Резултатът за четири от тях са здраво родени и износени деца. Една от пациентките с акромегалия е родила преждевременно в резултат на усложнения свързани с родилката. Една от пациентките с акромегалия е направила спонтанен аборт в първото тримесечие. За една от пациентките с акромегалия има съмнение за спонтанен аборт през първото тримесечие. Не е установена причинна връзка между употребата на *lanreotide* и тези данни.
- Няма информация за наличие на *Lanreotide* в майчиното мляко.
- **SOMATULINEE AUTOGEL не трябва да се предписва на бременни и кърмачки, освен когато има належаща нужда,**

4.7 ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Малко вероятно е лечението с SOMATULINEE AUTOGEL да понижава способността за шофиране и работа с машини.

4.8 НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ:

Клиничен толеранс

Нежеланите реакции на SOMATULINEE AUTOGEL, установени по време на клиничните изследвания са качествено и количествено подобни с тези, установени при други лекарствените продукти на *Lanreotide* с удължено освобождаване. Те са предимно от гастро-интестинален характер. В клиничните изследвания на SOMATULINEE AUTOGEL при пациенти с акромегалия, 80% са показали поне 1 странична реакция. При повече от 50% този ефект е класифициран като гастро-интестинален. Най-често съобщаваните нежелани реакции са диария, коремни болки и гадене. Тези реакции обикновено са умерени и преходни.

Нежеланите реакции са:

- **Много често** (при повече от 10% от пациентите): диария, коремни болки, гадене.



- **Често** (между 5% и 10% от пациентите): констипация, топли вълни, повдигане, жлъчна слуз, холелитиаза.(жлъчни конкременти).
- **Рядко**(между 1% и 5% от пациентите): астения, умора, увеличение на билирубина.
- **Много рядко**(по-малко от 1% от пациентите): : болка на мястото на инжектиране, възпаление на кожата, зачервяване, болка в краката, безпокойство, главоболие, повръщане, абнормален толеранс на глюкозата(смущения в регулацията на глюкозата, хипергликемия, намаление на либидото, сънливост, сърбеж, увеличено изпотяване, кожни проблеми(не са уточнени).

Локален толеранс:

Реакции на мястото на инжектиране могат да се появят след дълбоко подкожно инжектиране на SOMATULINEE AUTOGEL в седалището. Направената специална анкета показва, че болка, зачервяване, сърбеж и втвърдяване 30 минути след инжекцията са наблюдавани съответно в 8%, 5%, 5% и 19% от пациентите съответно.. След многократно дозиране (3 интервала) симптомите намаляват и се проявяват при 6%, 2%, 3% и 9% от пациентите.. Във всички случаи тези симптоми са описани като слаби.

4.9 ПРЕДОЗИРАНЕ

При клиничните изследвания с прилагане на дневна доза от 15 mg, *Lanreotide* е установено, че при лечение с този лекарствен продукт не се наблюдават сериозни странични реакции.. Опитът от предозирание при хора с *Lanreotide* (формата с удължено освобождаване) е ограничен до един непотвърден случай, когато пациент е съобщил, че е приемал дневно една интрамускулна инжекция от 30 mg., форма с удължено освобождаване в продължение на два месеца (вместо 1 инжекция на всеки 7 или 14 дни). Една седмица след спирането на лечението , 52 годишният мъж с акромегалия, диабет и артериална хипертония е претърпял фатален сърдечен инфаркт.

Ако се случи предозирание, препоръчва се симптоматично лечение..

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Аналог на Somatostatin -
Хипоталамусен хормон АТС:Н01СВ 03

Н: ХОРМОНИ

Lanreotide е октапептид, аналог на естествения Somatostatin, който е инхибитор на голям брой механизми в ендокринната, невроендокринната екзокринната и паракринната системи. Той има значителен афинитет за свързване към рецепторите на **Somatostatin (SSTR) 2, 3 и 5**, и значително по-слаб афинитет към **SSTR 1 и 4**, което определя и неговата селективност. Активността му към



SSTR 2 и 5 се счита за основен механизъм, отговорен за инхибирането на хормона на растежа (GH) и определящ фармакологичното му действие..

Lanreotide, подобно на Somatostatin, проявява обща екзокринна и антисекреторна активност. Той инхибира: базалната секреция на motiline, секрецията на интестиналните инхибиторни пептиди и на полипептидите на панкреаса, но действието му върху секрецията на секретин (на гладно) или гастрин е незначително.

Lanreotide значително инхибира увеличението на кръвния ток под действието на храната в горната мезентерална артерия и порталната вена.

Lanreotide значително намалява стимулираната от простогландин E1 секреция на вода, натрий, калий и хлоридни иони в чревния тракт.

Lanreotide намалява също нивата на пролактин при пациенти с акромегалия, получавали продължително лечение.

Lanreotide е значително по-активен от ендогенния Somatostatin и освен това действието му е много по-продължително.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните изследвания на Lanreotide след интравенозно приложение при здрави доброволци показват ограничено екстравакуларно разпределение, като определения обем на разпределение в steady-state е 13 l. Тоталния клиранс е 20 l/h, времето на полуелиминиране след достигане на steady-state е 2.5 часа и средното резидентно време (MRT) е 0.68 часа.

След **еднократно, подкожно приложение** на SOMATULINE AUTOGEL 60mg. при здрави доброволци е намерена максимална серумна концентрация (C_{max}) 5.8 ± 4 ng/ml, която се достига след 6 часа. Средното резидентно време е 30 ± 6 дни и времето на полуелиминиране е 33 ± 14 дни. Абсолютната бионаличност (F) е 63 ± 10 %.

След **еднократно интрамускулно приложение** на SOMATULINE AUTOGEL 60mg. при здрави доброволци, максималната серумна концентрация (C_{max}) е 6.8 ± 3 ng/ml. и се достига до 15 час. Средното резидентно време е 23 ± 9 дни и времето на полуелиминиране 31 ± 16 дни. Абсолютната бионаличност е 79 ± 10 %.

След **еднократно интрамускулно приложение** на SOMATULINE AUTOGEL 90 mg. при здрави доброволци, максималната серумна концентрация (C_{max}) е 9.8 ± 5 ng/ml, и се достига на 10 час. Средното резидентно време 26 ± 4 дни и времето на полуелиминиране е 33 ± 14 дни. Абсолютната бионаличност е 58 ± 10 %.

След **еднократно интрамускулно приложение** на SOMATULINE AUTOGEL 120 mg. при здрави доброволци, максималната серумна концентрация (C_{max}) е 12.8 ± 7 ng/ml, която се достига за 16 часа, след което бавно намалява (средното



резидентно време 29 ± 3 дни и времето на полуелиминиране 28 ± 6 дни). Абсолютната бионаличност е 55 ± 10 %.

Изследванията са показали, че процеса елиминиране на Lanreotide след интрамускулно приложение на SOMATULINE AUTOGEL 60, 90 и 120mg. е от първи порядък и се подчинява на линейна фармакокинетика,

При многократно прилагане на SOMATULINE AUTOGEL 60, 90 и 120mg (три дълбоки подкожни инжекции, приложени на всеки 28 дни), стойностите на серумните нива на Lanreotide са подобни на тези определени в steady-state при пациенти, предварително лекувани с SOMATULINE P.R.30mg прах и разтворител за инжекционна суспензия (една интрамускулна инжекция на 14, 10 или 7 дни, съответно).

5. 3 Предклинични изследвания за лекарствена безопасност

- Токсикологични изследвания върху животни не са показали специфична токсичност за молекулата на **Lanreotide**. Наблюдаваните ефекти са свързани с фармакологичните свойства на продукта върху ендокринната система.
- При изследване репродуктивността на плъхове са наблюдавани аномалии в тестисите на мъжките животни, както и умерени отклонения в ферилитета, гестацията и разтежа на плода. Тези ефекти се свързват с фармакологичното действие на лекарствения продукт.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции

6.2. Несъвместимости

Не са посочени

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални мерки за съхранение

Да се съхранява в хладилник при температура от +2 С до +8 С.

Да не се замразява!

6.5 Естество и съдържание на опаковката

SOMATULINEE AUTOGEL е поставен в прозрачни предварително напълнени спринцовки с игла от нераждаема стомана. Всяка предварително напълнена



спринцовка е опакована в пликче от найлон/полиетилен/, ламинирано с алуминий.

Кутия с една индивидуална 60mg. доза в 0.3ml предварително напълнена спринцовка с игла (1.2mmx20mm).

Кутия с една индивидуална 90mg. доза в 0.3ml предварително напълнена спринцовка с игла (1.2mmx20mm).

Кутия с една индивидуална 120mg. доза в 0.5ml предварително напълнена спринцовка с игла (1.2mmx20mm).

6.6 Указания за употреба

Инжекционният разтвор е готов за употреба.

След първото отваряне на опаковката инжекцията **трябва да се постави незабавно.**

Само за еднократна употреба!

6. УСЛОВИЯ ЗА ПРЕДПИСВАНЕ И РАЗПРОСТРАНЕНИЕ

Само с рецепта.

Първоначалното лекарско предписание се дава само от болница и се подновява всяка година.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BEAUFOR IPSEN INTERNATIONAL

37 rue Spontini

7516 PARIS

FRANCE

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

МАЙ 2003г.

