

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Somatuline Autogel 60 mg, süstelahus süstlis
Somatuline Autogel 90 mg, süstelahus süstlis
Somatuline Autogel 120 mg, süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lanreotiidi 60 mg, 90 mg, 120 mg (lanreotiidatsetaadina)
Iga süstel sisaldab üleküllastatud lanreotiidatsetaadilahust, mis vastab 0,246 mg lanreotiidile 1 mg lahuse kohta ja annab süstelahuses lanreotiidi annuseks vastavalt 60 mg, 90 mg ja 120 mg.
INN. Lanreotidum

Abiainete täielik loetelu vt 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis
Valge kuni helekollane pooltahke mass.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Akromegaalia raviks

- kui kasvuhormooni ja/või insuliinilaadse kasvufaktori-I (IGF-I) tasemed ei ole allunud kirurgilisele ja/või radioteraapiale ega dopamiinireseptorite antagonistidele
- patsientidele, kellele ei ole võimalik teha kirurgilist ravi ja/või radioteraapiat.

Akromegaaliaga kaasnevate sümptomite leevendamine.

Soole ja pankrease endokriinsete kasvujate sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine.

Akromegaalia. Soovitav algannus on 60...120 mg iga 28 päeva järel. Näiteks patsientidel, keda varem raviti Somatuline PR 30 mg-ga iga 14 päeva järel on Somatuline Autogel'i algannuseks 60 mg iga 28 päeva tagant ja patsientidel, keda raviti Somatuline PR 30 mg-ga iga 10 päeva järel, on Somatuline Autogel'i algannuseks 90 mg iga 28 päeva tagant. Ravi peab olema individuaalne, kohandatud patsiendi vastusele, mida hinnatakse sümptomite vähenemise ja/või KH ja /või IGF-1 taseme järgi.

Kui soovitud vastust ei saavutatud, võib annust suurendada.

Soovitud tulemuse korral (KH tase alla 1 ng/ml, IGF-1 tase normi piires ja/või akromegaalia sümptomite kadumise korral), võib annust vähendada.

Patsientidel, kelle sümptomid on somatostatiini analoogiga kontrolli all, võib kasutada Somatuline Autogel 120 mg-i iga 42 – 56 päeva tagant.

On vajalik pikaajaline sümptomite jälgimine ning KH ja IGF-1 tasemete kontroll.

Neeru - ja /või maksakahjustus

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel pole annuse korrigeerimine tänu terapeutilisele laiusele (vt lõik 5.2) vajalik.

Vanemaealised patsiendid

Vanemaealistel patsientidel pole tarvis annust korrigeerida tänu terapeutilisele laiusele (vt lõik 5.2).

Lapsed

Somatuline Autogel'i kasutamine lastel ei ole soovitatav, kuna puuduvad andmed kasutamise ohutuse kohta lastel.

Neuroendokriinsete kasvujate (kartsinoidsete kasvujate) sümptomaatiline ravi. Soovitatav algannus on 60...120 mg iga 28 päeva järel. Annus tuleb kohandada vastavalt sümptomite leevendumise tasemele.

Patsientidel, kelle sümptomid on somatostatiini analoogiga kontrolli all, võib kasutada Somatuline Autogel 120 mg-i iga 42 – 56 päeva tagant.

Manustamine.

Somatuline Autogel'i manustatakse sügava nahaaluse süstena tuhara ülemisse välimisse neljandikku meditsiinitöötaja poolt.

Patsiendid, kellele on määratud stabiilne Somatuline Autogel'i annus, võivad pärast vajalikku väljaõpet manustada ravimit ise või seda võib teha väljaõppe saanud isik. Juhul, kui süstib patsient ise, tuleb süstekohaks valida reie ülemine väliskülge.

Otsuse, kas süstima hakkab patsient ise või keegi teine väljaõppe saanud isik, peab tegema meditsiinitöötaja.

Vaatamata valitud süstekohale, ei tohi nahka kokku pigistada ja nõel tuleb torgata sisse kiiresti kogu pikkuses 90° nurga all (perpendikulaarselt).

Süsted tuleb teha vahelduvalt paremale ja vasakule tuhara või reie välisküljele.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine lanreotiidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või analoogiliste peptiidide suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Lanreotiid vähendab sapipõie aktiivsust, mis võib viia sapikivide tekkeni. Seetõttu on soovitatav patsiente perioodiliselt jälgida.

Farmakoloogilised uuringud inimestel ja loomadel näitavad, et lanreotiid nagu ka somatostatiin ja tema analoogid mõjutavad insuliini ja glükagooni sekretsiooni. Seega võib diabeetikutel, keda ravitakse lanreotiidiga, esineda vere glükoositaseme pöörduvaid muutusi. Seetõttu tuleb jälgida vere glükoositaset, et vajadusel saaks rakendada antidiabeetilist ravi.

Akromegaaliaga patsientidel on esinenud kergest kilpnäärme funktsiooni langust lanreotiidiga ravimisel, kuigi kliinilise hüpotüreoidismi esinemine on väga haruldane. Kliinilisel näidustusel tuleb kontrollida kilpnäärme funktsiooni.

Patsientidel, kellel pole anamneesis südameprobleeme, võib lanreotiid vähendada südame löögisagedust, mis ei pruugi kujuneda bradükardiaks. Patsientidel, kes kannatavad eelnevalt südame probleemide all, võib tekkida siinusbradükardia. Ettevaatusega tuleb suhtuda bradükardiaga patsientidel ravi alustamisse lanreotiidiga (vt lõik 4.5).

Kartsinoidsete kasvujatega patsientidel tuleb enne lanreotiidi määramist välistada obstruktiivse soolekasvaja olemasolu.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Sõltuvalt lanreotiidi farmakoloogilistest omadustest seedetraktile võib koos lanreotiidiga manustamisel väheneda teiste ravimite, kaasaarvatud tsüklosporiini imendumine. Koos tsüklosporiiniga kasutamisel võib lanreotiid vähendada tsüklosporiini suhtelist biosaadavust ja seetõttu on vajalik tsüklosporiini annuse reguleerimine, et saavutada vajalikku ravitaset.

Koostoimed ravimitega, mis seonduvad väga tugevalt plasmavalkudega on ebatõenäolised võrrelduna lanreotiidi mõõduka plasmavalkudega seondumisega.

Mõningate publitseeritud andmete kohaselt on somatostatiini analoogide ja bromokriptiini koos manustamisel võimalik bromokriptiini biosaadavuse suurenemine.

Bradükardiat tekitavate ravimitega (näiteks beetablokaatorid) koos manustamisel võib lanreotiid võimendada bradükardiat tekitavate ravimite toimet. Niisuguse koosravi puhul on vajalik annuste reguleerimine.

Mõningate publitseeritud andmete kohaselt võivad somatostatiini analoogid vähendada tsütokroom P450 ensüümide poolt metaboliseeritavate ainete kliirensit, mis võib olla põhjustatud kasvuhormooni pärssimisest. Kuna seda toimet ei saa lanreotiidi puhul välistada, siis teisi ravimeid, mis metaboliseeritakse peamiselt CYP3A4 poolt ja millel on madal terapeutiline indeks (näiteks kinidiin, terfenadiin) tuleb kasutada ettevaatusega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Mittekliinilised andmed:

Loomkatsetes ei ole lanreotiidil täheldatud teratogeenset toimet organogeneesi perioodil.

Emasloomadel märgati viljakuse vähenemist kasvuhormooni sekretsiooni pärssimise tõttu väga suurte annuste korral.

Kliinilised andmed:

Lanreotiidi kasutamisel piiratud arvu raseduste korral ei põhjustanud kõrvaltoimeid rasedatel või lootel/vastsündinul. Senini rohkem adekvaatset epidemioloogilist teavet ei ole.

Kuna loomkatsete tulemused ei ole alati üksüheses vastavuses inimestel kasutamisega, võib lanreotiidi raseduse ajal kasutada ainult hädavajadusel.

Imetamine

Pole teada, kas lanreotiid imendub rinnapiima. Kuna paljud ravimid erituvad rinnapiima, tuleb imetamise ajal lanreotiidi kasutamisse suhtuda ettevaatusega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kõrvaltoimena võib tekkida peapööritus. Juhul, kui patsiendil tekib peapööritus, on autojuhtimine ja masinate käsitsemine ravi ajal keelatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mis ilmnesid lanreotiidi kasutamise käigus akromegaalia patsientidel, on loetletud organsüsteemide kaupa allolevas tabelis järgmise esinemissagedusega: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed lanreotiidiga ravimisel on seedetrakti kõrvaltoimed (kõhulahtisus ja kõhuvalu, tavaliselt kerge või mõõdukas ja mööduv), sapikivitõbi (sageli asümptomaatiline) ja kõrvaltoimed süstekohas (valu, mügarikud ja süstekoha paksenemine). Kõrvaltoimed on sarnased teiste näidustuste puhul esinenutega:

Organsüsteem	Väga sage ($\geq 1/10$)	sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
<i>Uuringud</i>		ALAT suurenenud, ASAT ebanormaalne, ALAT ebanormaalne, vere bilirubiini tase tõusnud, vere glükoositase suurenenud, glükeeritud hemoglobiin suurenenud, kehakaalu vähenemine	ASAT suurenenud, vere aluseline fosfataas suurenenud, vere bilirubiin ebanormaalne, vere naatriumisalduse vähenemine
<i>Südame häired</i>		Siinusbradükardia	
<i>Närvisüsteemi häired</i>		Pearinglus, peavalu	
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhulahtisus, vedel iste, kõhuvalu	Iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, puhitus, täiskõhutunne, kõhuvaevused, düspepsia	Helenenud väljaheide
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Alopeetsia, hüpotrihhoos	
<i>Ainevahetus -ja toitumishäired</i>		Hüpopglükeemia	Suhkurtõbi, hüperglükeemia
<i>Vaskulaarsed häired</i>			Kuumahood
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>		Väsimus, süstekoha reaktsioonid (valu, mass, süstekoha paksenemine, mügarikud, sügelus)	Asteenia
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Kolelitiaas	Sapiteede laienemine	
<i>Psühhiaatrilised häired</i>			Unetus

Turustusjärgne ohutuskogemus

Aeg-ajalt: pankreatiit.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kui on tegemist üleannustamisega, tuleb rakendada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Hüpoalaamuse hormoonid, kasvu pidurdavad hormoonid, somatostatiini analoog; ATC-kood: H01CB03.

Farmakodünaamilised toimed.

Nagu looduslik somatostatiin, pidurdab lanreotiid mitmete endokriinsete, neuroendokriinsete, eksokriinsete ja parakriinsete peptiidide sekretsiooni. Sellel on suur afiinsus perifeersetele somatostatiini (hüpofüsaarsete ja pankrease) retseptoritele. Tsentraalsete retseptorite suhtes on selle afiinsus tunduvalt väiksem. See võimaldab suuremat selektiivsust kasvuhormooni ja gastrointestinaalse hormooni suhtes.

Selektiivsus kasvuhormooni suhtes, võrrelduna insuliiniga, võimaldab lanreotiidi kasutada akromegaalia raviks.

Lanreotiidi inhibeeriv toime gastriini eksokriinsele sekretsioonile, seedehormoonidele ja raku proliferatsiooni mehhanismidele annab võimaluse selle kasutamiseks endokriinsete seedetrakti kasvujate raviks, eriti kartsinoidide korral.

Lanreotiid vähendab märkimisväärselt prostaglandiin E1-stimuleeritud tühisoole vee, naatriumi, kaaliumi ja kloriidide sekretsiooni. Lanreotiid vähendab akromegaalia korral prolaktiini taset pikaajalisel ravil.

Avatud uuringus, eelnevalt mitte-ravitud akromegaaliaga 90-le patsiendile, kellel diagnoositi ajuripatsi makroadenoom, manustati Somatuline Autogel 120 mg-i iga 28 päeva järel 48 nädala jooksul. Kasvaja mahu vähenemine $\geq 20\%$ ilmnes 63%-l patsientidest (95% CI: 52%-73%). 48-ndaks nädalaks oli kasvaja vähenemine keskmiselt 26,8%, kasvuhormooni tase oli alla 2,5 mikrogrammi/l 77,8% -l patsientidest ja IGF-1 tase normaliseerunud 50% -l patsientidest. Normaliseerunud IGF-1 tase kombineerituna kasvuhormooni tasemega alla 2,5 mikrogrammi/l oli 43,5% -l patsientidest. Enamusel patsientidest teatati akromegaalia sümptomite, nagu väsimus, ülemäärane higistamine, artralgia ja pehmete kudede turse, ilmset leevenemisest. Nii kiiret kui ka püsivat kasvaja mahu vähenemist ning kasvuhormooni ja IGF-1 tasemete vähenemist täheldati alates 12.-ndast ravinädalast. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellele oleks tulnud teha kirurgilist ravi või radioteraapiat kliinilise uuringu ajal. Somatostatiini analoogidel on kirjeldatud antiproliferatiivset toimet. Kliiniliselt on see lanreotiidi puhul tõestatud kasvaja stabiliseerumisega. See toime on asjakohane patsientide puhul, kellel on hästi diferentseeritud kesksoole kaugelearenenud neuroendokriinne kasvaja.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Intravenoosselt tervetele vabatahtlikele manustatud lanreotiidi imendumise kineetikat iseloomustab piiratud ekstravaskulaarne püsiva mahuga imendumine (16,1 l).

Jaotumine

Täielik kliirens oli 23,7 L/tunnis, poolväärtusaeg 1,14 tundi ja keskmine toimeaeg 0,68 tundi.

Eritumine

Vähem kui 5% lanreotiidist eritati uriiniga ja vähem kui 0,5% mittemuundunud roojaga, viidates mõningasele eritusele sapiga.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast ühekordset Somatuline Autogel 60, 90 ja 120 mg nahaalust manustamist tervetele vabatahtlikele oli toime maksimum plasmas 4,25, 8,39 ja 6,79 ng/ml. Need C_{max} väärtused saavutati esimese päeva jooksul pärast manustamist vastavalt 8, 12 ja 7 tunni pärast (keskmiselt). Järgnes aeglane kontsentratsiooni vähenemine, poolväärtusaeg vastavalt 23,3, 27,4 ja 30,1 päeva ja 4 nädalat pärast manustamist oli kontsentratsioon veres vastavalt 0,9; 1,11 ja 1,69 ng/ml. Absoluutne biosaadavus oli 73,4, 69 ja 78,4%.

Pärast ühekordset Somatuline Autogel 60, 90 ja 120 mg nahaalust manustamist akromegaaliaga patsientidele oli toime maksimum plasmas vastavalt 1,6; 3,5 ja 3,1 ng/ml. Need C_{max} väärtused saavutati esimese päeva jooksul pärast manustamist vastavalt 6,6 ja 24 tunni pärast (keskmiselt). Järgnes aeglane kontsentratsiooni vähenemine ja 4 nädalat pärast manustamist olid kontsentratsioonid veres vastavalt 0,7; 1,0 ja 1,4 ng/ml.

Püsiv lanreotiidi kontsentratsioon veres saavutati keskmiselt pärast nelja süstet iga 4 nädala tagant. Pärast korduvate annuste manustamist iga 4 nädala tagant olid C_{max} püsivad tasemed vastavalt 3,8; 5,7 ja 7,7 ng/ml. Keskmise C_{min} näitajad vastavalt 1,8; 2,5 ja 3,8 ng/ml. Maksimalne fluktuatsioon oli 81 kuni 108%.

Pärast nahasisest lanreotiidi manustamist akromegaaliaga patsientidele täheldati lanreotiidi vabanemisel farmakokineetiliselt lineaarset profiili. Madalaimad lanreotiidi tasemed, mis saavutati veres pärast kolme lanreotiidi 60; 90 ja 120 mg sügavat nahaalust süstet iga 28 päeva tagant, olid sarnased püsiva lanreotiidi kontsentratsiooniga veres akromegaaliaga patsientidel, keda raviti intramuskulaarselt lanreotiidi PR 30 mg-ga, vastavalt 14, 10 või 7 päeva pärast.

Neeru-/maksakahjustus:

Raske neerukahjustusega patsientidel vähenes lanreotiidi kliirens veres 2 korda, vastavalt poolväärtusaja ja AUC suurenemisega. Keskmise ja raske maksakahjustusega patsientidel vähenes kliirens 30%.

Jaotuse maht ja keskmine toimeaeg suurenes kõikides maksakahjustuse staadiumites patsientidel. Maksa- ja/või neerukahjustusega patsientidel pole vajadust reguleerida algannust, kuna lanreotiidi kontsentratsioonid veres on oodatult samad kui ohutud kontsentratsioonid veres tervetel vabatahtlikel.

Kasutamine eakatel patsientidel:

Eakatel patsientidel täheldati võrreldes tervete vabatahtlikega poolväärtusaja ja keskmise toimeaja suurenemist. Eakatel patsientidel pole vajadust reguleerida algannust, kuna lanreotiidi kontsentratsioonid veres on oodatult samad kui ohutud kontsentratsioonid veres tervetel vabatahtlikel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensuse uuringutes rottidel ja hiirtel ei täheldatud süsteemseid neoplastilisi muutusi, kui loomadele manustati lanreotiidi inimeste raviannustega võrdses annustes.

Nahaaluste kasvaja suurenenud esinemissagedust täheldati süstekohtades tõenäoliselt suurte igapäevaste annuste süstimise tagajärjel võrreldes üks kord kuus süstetega inimestel. Seega pole need andmed kliiniliselt relevantsed.

In vitro ja *in vivo* genotoksilisuse standardtestides ei ole lanreotiidil genotoksilist toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Süstevesi.

Jää-äädikhape (pH reguleerimiseks).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Manustada kohe pärast esmakordset lamineeritud välispakendi avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C kuni 8°C) originaalpakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Somatuline Autogel on müügil süstlis (läbipaistvast polüpropüleenist) mis koosneb automaatselt ohutussüsteemist, nõelast (roostevabast terasest), plastikust nõela kaitsest (LDPE) ja kolvi piirajast (bromobutüülkummist).

Iga süstel on pakitud lamineeritud kotti (polüetüleen/teraftalaat/alumiinium/polüetüleenlaminaat) ja pappkarpi.

Karp ühe annusega 0,5 ml süstlis, automaatse ohutussüsteemiga ja nõelaga (1.2 mm x 20 mm).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks.

Lahus süstlis on kasutusvalmis.

Koheseks kasutamiseks pärast pakendi avamist.

On tähtis, et süst tehakse täpselt pakendi infolehes oleva kasutusjuhendi järgi.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse,
92100 Boulogne - Billancourt
Cedex, Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Somatuline Autogel 60 mg: 442604

Somatuline Autogel 90 mg: 442504

Somatuline Autogel 120 mg: 442704

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/ MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.04.2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22.05.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014