ADVANZ PHARMA

Mytolac 60 mg/90 mg/120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mytolac 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Mytolac 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Mytolac 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Mytolac 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Lanreotid (INN), 60 mg (als Acetat)

Jede Fertigspritze enthält eine übersättigte Lanreotidacetat-Lösung entsprechend einer Konzentration von 0,246 mg Lanreotid/mg Lösung, so dass eine Menge von 60 mg Lanreotid pro Injektion gewährleistet ist.

Mytolac 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Lanreotid (INN), 90 mg (als Acetat)

Jede Fertigspritze enthält eine übersättigte Lanreotidacetat-Lösung entsprechend einer Konzentration von 0,246 mg Lanreotid/mg Lösung, so dass eine Menge von 90 mg Lanreotid pro Injektion gewährleistet ist.

Mytolac 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Lanreotid (INN), 120 mg (als Acetat)

Jede Fertigspritze enthält eine übersättigte Lanreotidacetat-Lösung entsprechend einer Konzentration von 0,246 mg Lanreotid/mg Lösung, so dass eine Menge von 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, hochviskose Formulierung praktisch ohne Fremdstoffe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mytolac wird angewendet zur:

- Therapie von Patienten mit Akromegalie, wenn nach einer chirurgischen Behandlung und/oder Strahlentherapie 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.
- 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).
- Therapie der Symptome bei neuroendokrinen Tumoren (besonders karzinoide Tumore).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Akromegalie
Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 60 mg bis 120 mg alle 28 Tage.

Die Dosis kann je nach Ansprechen des Patienten (beurteilt anhand der Symptome und/oder der biochemischen Wirkung) oder der möglichen Erfahrung des Patienten mit Somatostatin-Analoga geändert werden.

Beispielsweise sollten Patienten, die zuvor mit 30 mg Lanreotid alle 14 Tage behandelt wurden, eine Anfangsdosis von 60 mg Mytolac alle 28 Tage erhalten, und Patienten, die zuvor mit 30 mg Lanreotid alle 10 Tage behandelt wurden, sollten eine Anfangsdosis von 90 mg Mytolac alle 28 Tage erhalten.

Die Dosis sollte je nach Ansprechen des Patienten (beurteilt anhand der Besserung der Symptome und/oder einer Reduktion der GH- und/oder IGF-1-Spiegel) angepasst werden.

Bei Patienten, deren klinische Symptome und biochemische Parameter unzureichend eingestellt sind, kann die Dosis von Mytolac bis zu maximal 120 mg alle 28 Tage erhöht werden.

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 auch mit Mytolac 120 mg alle 42 bis 56 Tage (6 bis 8 Wochen) behandelt werden.

Bei allen Patienten sollte eine routinemäßige Langzeitüberwachung der Symptome sowie der GH- und IGF-1-Spiegel durchgeführt werden.

Therapie von gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren 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

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt eine Injektion von Mytolac 120 mg alle 28 Tage. Zur Tumorkontrolle sollte die Behandlung mit Mytolac solange wie nötig fortgesetzt werden.

Behandlung der Symptome bei neuroendokrinen Tumoren

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 60 bis 120 mg alle 28 Tage.

Die Dosis sollte je nach Besserung der Symptome angepasst werden.

Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist aufgrund der großen therapeutischen Breite von Lanreotid keine Anpassung der Dosierung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

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

Kinder und Jugendliche
Die Anwendung von Mytolac bei Kindern und Jugendlichen wird wegen fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Mytolac wird tief subkutan in den oberen äußeren Quadranten des Gesäßes oder in den oberen Abschnitt der Oberschenkelaußenseite injiziert.

Patienten, die eine gleichbleibende Dosis Mytolac erhalten, können sich nach angemessenem Training 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 Arzt.

Unabhängig von der Injektionsstelle sollte die Haut bei der Injektion nicht gefaltet 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 oder verwandte Peptide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lanreotid kann die Motilität der Gallenblase verringern und zur Bildung von Gallensteinen führen. Daher sollten die Patienten regelmäßig überwacht werden. Nach der Markteinführung wurde von Gallensteinen mit anschließenden Komplikationen einschließlich Cholezystitis, Cholangitis und Pankreatitis berichtet, die bei mit Lanreotid behandelten Patienten eine Cholezystektomie erforderten. Bei Verdacht auf Komplikationen der Cholelithiasis ist Lanreotid abzusetzen und die Cholelithiasis angemessen zu behandeln.

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 und die antidiabetische Therapie entsprechend angepasst werden.

Während der Lanreotid-Behandlung von Akromegalie-Patienten wurde ein leichtes Absinken der Schilddrüsenfunktion beobachtet, wobei eine klinisch manifeste Hypothyreose selten (< 1 %) ist. Falls klinisch erforderlich, sollten Schilddrüsenfunktionstests durchgeführt werden.

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).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die pharmakologischen gastrointestinalen Wirkungen von Lanreotid können eine Reduktion der intestinalen Resorption 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.

Begrenzte Literaturdaten deuten an, dass eine gleichzeitige Gabe von Somatostatin-Analoga und Bromocriptin die Bioverfügbarkeit von Bromocriptin erhöhen kann.

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 begrenzten verfügbaren Literaturdaten deuten an, dass Somatostatin-Analoga die metabolische Clearance von Substanzen herabsetzen können, die bekanntermaßen 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, jedoch keine Hinweise auf teratogene Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.
Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Mytolac 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. Mytolac sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Verminderte Fertilität wurde bei weiblichen Ratten aufgrund der Hemmung der GH-Ausschüttung bei höheren als den humantherapeutischen Dosen beobachtet.

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

Mytolac hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Unter Anwendung von Mytolac wurde jedoch über Schwindelgefühl berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn ein Patient hiervon betroffen ist, sollte er keine Fahrzeuge führen 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Das Nebenwirkungsprofil ist für alle Indikationen ähnlich.

Siehe Tabelle auf Seite 3

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Wenn eine Überdosierung auftritt, sollte sie symptomatisch behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Klassifikation: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga, Somatostatin und Analoga, ATC-Code: H01CB03

Wirkmechanismus

Lanreotid ist ein vom körpereigenen Somatostatin abgeleitetes Octapeptid. 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 geringere 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 Wachstumshormon-Sekretion anzusehen. Lanreotid ist aktiver als das natürliche Somatostatin und zeigt eine längere Wirkdauer.

Wie Somatostatin hemmt Lanreotid die exokrine Sekretion, einschließlich Basalsekretion von Motilin, von GIP (*gastric inhibitory peptide*) und von pankreatischem Polypeptid, hat jedoch keine signifikanten Auswirkungen auf die Nüchternsekretion von Sekretin oder Gastrin. Zusätzlich senkt es die Spiegel an Chromogranin A im Plasma und 5-HIAA (5-Hydroxyindolessigsäure) im Urin von GEP-NET-Patienten mit erhöhten Spiegeln dieser Tumormarker. Lanreotid hemmt deutlich den durch Mahlzeiten hervorgerufenen Anstieg des Blutflusses in der oberen Mesenterialarterie und der Pfortader. Lanreotid senkt die durch Prostaglandin E1 stimulierte Sekretion von Wasser, Natrium, Kalium und Chlorid im Jejunum signifikant. Bei Akromegalie-Patienten in der Langzeittherapie führt Lanreotid zur Senkung des Prolaktinspiegels.

In einer unverblindeten Studie wurden 90 zuvor unbehandelte Patienten mit Akromegalie und diagnostiziertem Makroadenom der Hypophyse mit Lanreotid 120 mg alle 28 Tage über 48 Wochen behandelt.

Eine Reduktion des Tumorvolumens von ≥ 20 % wurde bei 63 % der Patienten beobachtet (95 %-KI: 52 % – 73 %). In Woche 48 betrug die mittlere prozentuale Reduktion des Tumorvolumens 26,8 %, die GH-Spiegel lagen bei 77,8 % der Patienten unter 2,5 µg/L und die IGF-1-Spiegel normalisierten sich bei 50 %. Normalisierte IGF-1-Werte in Kombination mit GH-Werten unter 2,5 µg/L wurden bei 43,5 % der Patienten beobachtet. Die meisten Patienten berichteten über eine deutliche Linderung der Akromegalie-Symptome wie Müdigkeit, übermäßiges Schwitzen, Arthralgie und Weichteilschwellungen. Sowohl eine frühe als auch eine anhaltende Reduktion des Tumorvolumens sowie der GH- und IGF-1-Spiegel wurden ab Woche 12 beobachtet. Die Studie schloss Patienten aus, bei denen während des Studienzeitraums ein chirurgischer Eingriff oder eine Strahlentherapie an der Hypophyse zu erwarten war.

Bei Patienten mit gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren wurde eine

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Nach Markteinführung (Häufigkeit nicht bekannt)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Abszess an der Injektionsstelle
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypoglykämie, verminderter Appetit**, Hyperglykämie, Diabetes mellitus		
Psychiatrische Erkrankungen			Schlaflosigkeit*	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Lethargie**		
Herzerkrankungen		Sinusbradykardie*		
Gefäßerkrankungen			Hitzewallungen*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, lockerer Stuhlgang*, Abdominalschmerz	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Flatulenz, aufgetriebener Bauch, abdominales Unbehagen*, Dyspepsie, Steatorrhoe**	Stuhlverfärbung*	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Cholelithiasis	Gallenblasendilatation*		Cholezystitis, Cholangitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems**, Myalgie**		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie, Hypotrichose*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Ermüdung, Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerz, Raumforderungen, Induration, Knötchen, Pruritus)		
Untersuchungen		ALT erhöht*, AST anomal*, ALT anomal*, Bilirubin im Blut erhöht*, Glukose im Blut erhöht*, glykolisiertes Hämoglobin erhöht*, Gewicht erniedrigt, Pankreasenzyme erniedrigt**	AST erhöht*, alkalische Phosphatase im Blut erhöht*, Bilirubin im Blut anomal*, Natrium im Blut erniedrigt*	
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktionen (einschließlich Angioödem, Anaphylaxie, Überempfindlichkeit)

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

auf 96 Wochen zeitlich festgelegte randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit Lanreotid durchgeführt, um die antiproliferative Wirkung von Lanreotid zu beurteilen.

Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder Lanreotid 120 mg alle 28 Tage (n = 101) oder Placebo (n = 103). Die Randomisierung wurde zum Studieneintritt auf Basis früherer Therapien und zu Behandlungsbeginn nach Vorhandensein/Fehlen einer Progression, 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 Ki67-Proliferationsindex ≤ 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 % bis ≤ 10 %. Der Tumorgrad war für 1 % der Patienten nicht verfügbar. Patienten mit GEP-NET G2 mit einem höheren Zellproliferationsindex (Ki67-Index > 10 % bis ≤ 20 %) und GEP neuroendokrinen Karzinomen G3 (Ki67-Index > 20 %) waren von 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 von 96 Wochen nach der ersten Injektion zur Behandlung entweder als Zeit bis zur Progression der Erkrankung gemäß RECIST 1.0 oder als Zeit bis zum Tod bestimmt wurde. Zur Analyse des PFS wurden unabhängige, zentral begutachtete radiologische Bewertungen der Progression verwendet.

Siehe Tabelle 1 und Abbildung 1 auf Seite 4

Die vorteilhafte Wirkung von Lanreotid auf die Risiko-Reduktion bezüglich des Fortschreitens der Erkrankung oder Tod war unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors, der hepatischen Tumorlast, früheren Chemotherapien, Ki67-Ausgangswert, Tumorgrad oder anderen zuvor festgelegten Eigenschaften, siehe Abbildung 2.

Ein klinisch relevanter Nutzen der Behandlung mit Lanreotid 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.

Siehe Abbildung 2

In der Verlängerungsstudie erfolgte bei 45,6 % (47/103) der Patienten ein Wechsel von Placebo zu unverblindetem Lanreotid.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Nach tief subkutaner Injektion von Lanreotid 60 mg, 90 mg oder 120 mg bei gesunden Probanden steigen die Lanreotidkonzentrationen bis zum Erreichen mittlerer Spitzenkonzentrationen im Serum von 4,25, 8,39 bzw.6,79 ng/ml an. Diese C_{max}-Werte werden am ersten Tag nach der Anwendung nach 8, 12 bzw. 7 Stunden (Medianwerte) 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 bzw. 30,1 Tagen. Vier Wochen nach der Anwendung lagen die mittleren Lanreotid-Serumspiegel bei 0,9, 1,11 bzw. 1,69 ng/ml. Die absolute Bioverfügbarkeit betrug 73,4, 69,0 bzw. 78,4 %.

Nach tief subkutaner Anwendung von Lanreotid 60 mg, 90 mg oder 120 mg bei Akromegalie-Patienten steigen die Lanreotidkonzentrationen bis zum Erreichen mittlerer maximaler Serumkonzentrationen von 1,6, 3,5 bzw. 3,1 ng/ml an. Diese C_{max}-Werte werden am ersten Tag nach der Anwendung nach 6, 6 bzw. 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 bzw. 1,4 ng/ml.

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

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

In der populationspharmakokinetischen Analyse von 290 GEP-NET-Patienten, die Lanreotid 120 mg erhielten, wurde innerhalb eines Tages nach einer Einzelinjektion eine schnelle initiale Freisetzung mit einem mittleren C_{max}-Wert von 7,49 ± 7,58 ng/ml beobachtet. Steady-State-Konzentrationen wurden nach 5 Injektionen Lanreotid 120 mg alle 28 Tage erreicht und bis zur letzten Beurteilung (bis zu 96 Wochen nach der ersten Injektion) aufrechterhalten. Im Steady-State betrugen die mittleren C_{max}-Werte

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

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

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben

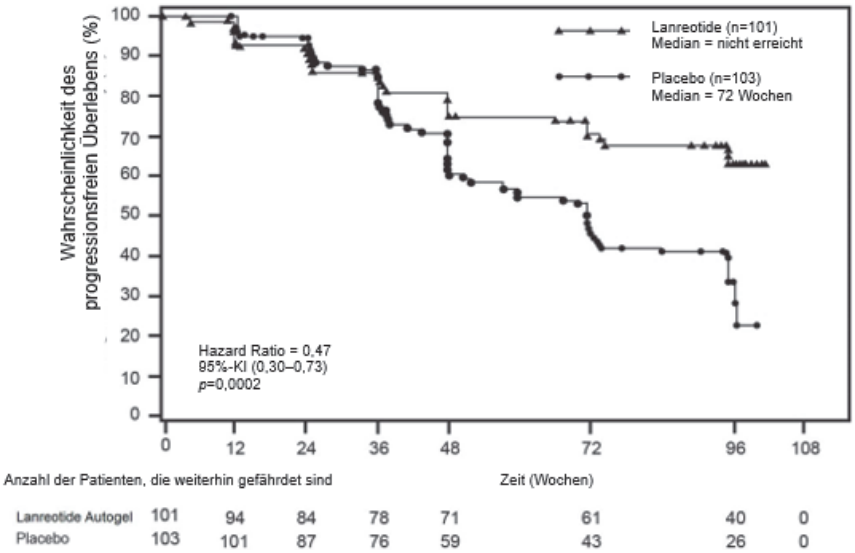
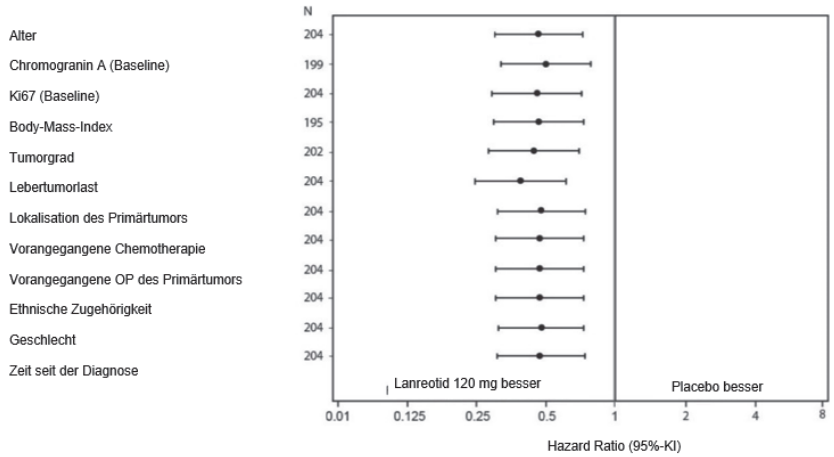


Abbildung 2: Ergebnisse der Cox-Proportional-Hazard-Kovarianten-Analyse des PFS



Hinweis: Alle HRs stellen das relative Risiko für Lanreotid vs. Placebo dar. Die Ergebnisse für die Kovariablen basieren auf separaten Cox-Proportional-Hazards-Modellen mit Bezug auf Behandlung, Progression bei Baseline, vorangegangene Therapie bei Studieneinschluss und Kriterien, die auf der vertikalen Achse gelistet sind.

13,9 ± 7,44 ng/ml und die mittleren Serumtalspiegel 6,56 ± 1,99 ng/ml. Die mittlere scheinbare terminale Halbwertszeit betrug 49,8 ± 28,0 Tage.

Nieren-/Leberfunktionsstörung

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 Mytolac behandelten 165 GEP-NET-Patienten mit milder und moderater Nierenfunktionsstörung (106 bzw. 59) wurde kein Effekt auf die Clearance von Lanreotid festgestellt. GEP-NET-Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wurden nicht untersucht. Es wurden keine GEP-NET-Patienten mit Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation) untersucht.

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

In einer populationspharmakokinetischen 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

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

In Bioassay-Studien zur Kanzerogenität an Ratten und Mäusen wurden keine systemischen neoplastischen Veränderungen bei höheren als den humantherapeutischen Dosen beobachtet. An den Injektionsstellen wurde ein erhöhtes Auftreten von subkutanen Tumoren beobachtet, wahrscheinlich aufgrund der häufigeren Anwendung bei Tieren (täglich) im Vergleich zur monatlichen Dosisgabe beim Menschen, weshalb dieser Befund möglicherweise keine klinische Bedeutung hat.
Lanreotid zeigte in Standardtestserien *in vitro* und *in vivo* 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 empfohlenen Höchstdosis von 120 mg, basierend auf Vergleichen der relativen Körperoberfläche) verabreicht wurden, zeigten ein verringertes fetales Überleben und vermehrte Anomalien des fetalen Skeletts/Weichteilgewebes.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke
Essigsäure (zur Einstellung des pH-Werts)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Das Arzneimittel sollte sofort nach Öffnen des Aluminiumschutzbeutels verwendet 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 Arzneimittel kann, wenn es im versiegelten Beutel bis zu insgesamt 72 Stunden bei maximal 40 °C aufbewahrt wurde, erneut zur weiteren Lagerung und späteren Verwendung im Kühlschrank aufbewahrt werden (die Anzahl dieser Temperaturschwankungen darf 3-mal nicht überschreiten).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mytolac wird in einer Fertigspritze (aus Polypropylen mit Gummistopfen aus einem thermoplastischem Elastomer versiegelt mit einer Kappe aus Polypropylen), die sich in einem versiegelten Aluminiumbeutel in einer Kunststoffschale befindet und einer getrennt verpackten Nadel mit automatischem Nadelschutz zur einmaligen Anwendung geliefert. Beide sind in einer Faltschachtel verpackt.

Faltschachtel mit einer Spritze zu 0,5 ml und einer Nadel mit Sicherheitssystem (1,2 mm × 20 mm).
Bündelpackung mit 3 Faltschachteln mit jeweils einer Spritze zu 0,5 ml und einer Nadel mit Sicherheitssystem (1,2 mm × 20 mm).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Die Injektionslösung in der Fertigspritze ist gebrauchsfertig.

Nach Anbruch zur sofortigen und einmaligen Anwendung. Nicht verwenden, wenn der Beutel beschädigt oder geöffnet ist.

Es ist wichtig, dass die Injektion des Arzneimittels genau gemäß den Anwendungshinweisen in der Packungsbeilage erfolgt.

Das gebrauchte Injektionssystem sollte in einem dafür vorgesehenen Abwurfbehälter entsorgt werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Amdipharm Limited
3 Burlington Road
D04 RD68 Dublin 4
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2203667.00.00
2203668.00.00
2203669.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15. Juni 2021

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt