

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mytolac 60 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Mytolac 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Mytolac 120 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține o soluție suprasaturată de lanreotidă acetat care corespunde la 0,246 mg lanreotidă bază/mg de soluție, asigurând injectarea unei doze reale de lanreotidă de 60 mg, 90 mg sau, respectiv, de 120 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută

Soluție semisolidă de culoare albă până la galben deschis, lipsită de particule străine.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mytolac este indicat în:

- Tratamentul pe termen lung al acromegaliei la pacienții la care concentrațiile plasmatiche ale hormonului de creștere (GH) și/sau ale factorului de creștere insulin-like 1 (IGF-1) nu se normalizează după intervenții chirurgicale sau/și radioterapie sau la pacienții care altfel necesită tratament medical.
- Tratamentul tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice (TNE-GEP) de gradul 1 și un subset al gradului 2 (indice Ki67 până la 10%) de origine mezenterică, pancreatică sau necunoscută (acolo unde a fost exclusă originea în hemicolonul stâng și rect), la pacienții adulți cu boală local avansată nerezecabilă sau la cei cu boală metastatică (vezi pct 5.1).
- Tratamentul simptomelor asociate cu tumorile neuroendocrine (în special tumori carcinoide).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Acromegalie

Doza inițială recomandată este cuprinsă între 60 și 120 mg, administrată la interval de 28 zile.

Doza poate varia în funcție de răspunsul clinic al pacientului (evaluat pe baza simptomatologiei și/sau efectului biochimic) sau în funcție de posibila experiență a pacientului cu analogi de somatostatină.

De exemplu, la pacienții cărora li s-a administrat anterior lanreotidă în doză de 30 mg la interval de 14 zile, doza inițială de Mytolac trebuie să fie de 60 mg la interval de 28 zile, iar la pacienții cărora li s-a administrat anterior lanreotidă 30 mg cu o doză la interval de 10 zile, doza inițială de Mytolac trebuie să fie de 90 mg la interval de 28 zile.

Doza trebuie individualizată în funcție de răspunsul clinic al pacientului (evaluat prin reducerea simptomelor și/sau scăderea concentrațiilor serice de GH și/sau IGF-1).

Pentru pacienții în cazul cărora simptomele clinice și parametrii biochimici nu sunt controlați adecvat (concentrații ale GH care depășesc încă 2,5 ng/ml (aproximativ 5 mU/l) sau IGF-1 peste normal (corespunzător vârstei), doza de Mytolac poate fi crescută până la maximum 120 mg la intervale de 28 zile.

Dacă se obține controlul complet (pe baza concentrațiilor serice de GH sub 1 ng/ml, concentrații ale IGF1 revenite la normal și/sau dispariția simptomelor), doza poate fi scăzută.

Pacienților bine controlați cu un analog de somatostatină li se poate administra , în alternativă, Mytolac 120 mg la interval de 42-56 zile (6 – 8 săptămâni).

Monitorizarea simptomelor pe termen lung, a concentrațiilor serice de GH și IGF-1 trebuie efectuată de rutină la toți pacienții.

Tratamentul tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice (TNE-GEP) de gradul 1 și un subset al gradului 2 (indice Ki67 până la 10%) de origine mezenterică, pancreatică sau necunoscută (acolo unde a fost exclusă originea în hemicolonul stâng și rect), la pacienții adulți cu boală local avansată nerezecabilă sau la cei cu boală metastatică

Doza recomandată este de o injecție de Mytolac 120 mg la interval de 28 zile. Tratamentul cu Mytolac trebuie continuat atât timp cât este necesar pentru controlul tumorii.

Tratamentul simptomelor asociate cu tumorile neuroendocrine

Doza inițială recomandată este cuprinsă între 60 și 120 mg, administrată la interval de 28 zile.

Doza trebuie ajustată în funcție de gradul ameliorării simptomatice obținute.

Insuficiență renală și/sau hepatică

La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu este necesară ajustarea dozei, datorită indicelui terapeutic larg al lanreotidei (vezi pct. 5.2).

Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei, datorită indicelui terapeutic larg al lanreotidei (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Mytolac nu este recomandat pentru administrare la copii și adolescenți datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Mytolac este administrat prin injecție subcutanată profundă în cadranul supero-extern al fesei sau în partea supero-externă a coapsei.

Pentru pacienții cărora li se administrează o doză stabilă de Mytolac și după o instruire adecvată, medicamentul poate fi administrat fie de către pacient, fie de către o persoană care a fost instruită. În cazul auto-injecției, injecția trebuie administrată în partea supero-externă a coapsei.

Decizia administrării de către pacient sau de către o persoană instruită trebuie luată de către medic.

Indiferent de locul injecției, pielea nu trebuie pliată, iar acul trebuie introdus rapid pe toată lungimea sa, perpendicular pe suprafața pielii.

Locul injecției trebuie schimbat alternativ între partea dreaptă și stângă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la lanreotidă, la somatostatina sau la peptide înrudite sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Lanreotida poate scădea motilitatea vezicii biliare și poate duce la formarea calculilor biliari. Prin urmare, poate fi necesară monitorizarea periodică a pacienților. Au existat raportări după punerea pe piață privind litiaza biliară care determină complicații, inclusiv colecistită, colangită și pancreatită, care au necesitat colecistectomie la pacienții cărora li s-a administrat lanreotidă. Dacă sunt suspectate complicații de litiază biliară, se întrerupe administrarea lanreotidei și se efectuează tratamentul adecvat.

Studii farmacologice efectuate la animale și om au evidențiat că lanreotida, ca și somatostatina și analogii săi, inhibă secreția de insulină și glucagon. Ca urmare, pacienții cărora li s-a administrat lanreotidă pot dezvolta hipoglicemie sau hiperglicemie. Trebuie monitorizată glicemia atunci când se începe tratamentul cu lanreotidă sau atunci când se modifică doza și orice tratament antidiabetic trebuie ajustat corespunzător.

S-a observat o scădere ușoară a funcției tiroidiene în timpul tratamentului cu lanreotidă la pacienții cu acromegalie, deși hipotiroidismul clinic este rar (<1%). Trebuie efectuată testarea funcției tiroidiene atunci când acest lucru este indicat din punct de vedere clinic.

La pacienții fără afecțiuni cardiace preexistente, lanreotida poate duce la o scădere a frecvenței cardiace, fără a se atinge obligatoriu pragul de bradicardie. La pacienții care prezintă tulburări cardiace înaintea tratamentului cu lanreotidă poate apărea bradicardie sinusală. Se recomandă precauție la inițierea tratamentului cu lanreotidă la pacienții cu bradicardie (vezi pct. 4.5).

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele farmacologice gastrointestinale ale lanreotidei pot avea ca rezultat scăderea absorbției intestinale a medicamentelor administrate concomitent, inclusiv ciclosporina. Administrarea concomitentă a lanreotidei cu ciclosporină poate să scadă biodisponibilitatea relativă a ciclosporinei, de aceea este necesară ajustarea dozelor ciclosporinei pentru a menține concentrațiile terapeutice.

Interacțiunile cu medicamente care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche sunt puțin probabile deoarece lanreotida se leagă moderat de proteinele plasmatiche.

Datele publicate limitate indică faptul că administrarea concomitentă de analogi de somatostatina și bromocriptină poate crește disponibilitatea bromocriptinei.

Administrarea concomitentă de medicamente care induc bradicardie (de exemplu beta-blocante) poate avea ca efect suplimentar, scăderea ușoară a frecvenței cardiace atunci când se administrează lanreotidă. Poate fi necesară ajustarea dozei acestor medicamente administrate concomitent.

Datele publicate limitate disponibile indică faptul că analogii de somatostatina pot scădea clearance-ul metabolic al compușilor despre care se cunoaște faptul că sunt metabolizați de enzimele citocromului P450, probabil datorită supresiei hormonului de creștere. Deoarece nu poate fi exclus faptul că lanreotida poate avea acest efect, alte medicamente metabolizate în principal de CYP3A4 și care au un indice terapeutic scăzut (de exemplu chinidină, terfenadină) trebuie administrate cu precauție.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte teratogene asociate cu administrarea lanreotidei.

Datele asupra unui număr limitat de femei gravide expuse la lanreotidă nu au indicat reacții adverse ale acestei medicament asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului sau nou-născutului. Până în prezent nu sunt disponibile date epidemiologice relevante.

Deoarece studiile la animale nu sunt întotdeauna predictive în ceea ce privește răspunsul la om, lanreotida trebuie administrată la femeile gravide doar dacă acest lucru este necesar în mod clar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă lanreotida se excretă în laptele uman.

Deoarece multe medicamente sunt excretate în laptele uman, lanreotida trebuie administrată cu precauție în timpul alăptării.

Fertilitatea

La femeile de șobolan a fost observată reducerea fertilității datorită inhibării secreției GH la doze în exces, corespunzătoare dozelor terapeutice la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Mytolac are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Totuși, au fost raportate amețeli la administrarea Mytolac (vezi pct. 4.8). În cazul în care sunt afectați, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate de pacienți cu acromegalie și TNE-GEP tratați cu lanreotida în studii clinice sunt prezentate în cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, folosind următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Cele mai frecvente reacții adverse așteptate în urma tratamentului cu lanreotida sunt tulburările la nivelul tractului gastro-intestinal (cel mai frecvent raportate au fost diareea și durerea abdominală, de obicei ușoare sau moderate și tranzitorii), litiaza biliară (de obicei asimptomatică) și reacțiile la locul injectării (dureri, noduli și indurații).

Profilul reacțiilor adverse este similar altor indicații.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Experiența privind siguranța după punerea pe piață
--	----------------------------------	--	--	--

				(Frecvență necunoscută)
Infecții și infestări				Abces la locul injectării
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipoglicemie, scăderea apetitului alimentar**, hiperglicemie, diabet zaharat		
Tulburări psihice			Insomnie*	
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli, cefalee, letargie**		
Tulburări cardiace		Bradicardie sinusală*		
Tulburări vasculare			Bufeuri*	
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, scaune moi*, durere abdominală	Greață, vărsături, constipație, flatulență, distensie abdominală, disconfort abdominal, dispepsie, steatoree**	Modificări de culoare a materiilor fecale*	Pancreatită
Tulburări hepatobiliare	Litiază biliară	Dilatație biliară*		Colecistită, colangită
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Durere musculo-scheletică**, mialgie**		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Alopecie, hipotricoză*		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Astenie, fatigabilitate, reacții la locul injectării (durere, masă, indurație, nodul, prurit)		
Investigații diagnostice		ALAT crescută*, ASAT anormală*, ALAT anormală*, bilirubinemie crescută*, hiperglicemie*, hemoglobină glicozilată crescută*, scădere ponderală, scădere a enzimelor pancreatice**	ASAT crescută*, fosfatază alcalină serică crescută*, bilirubinemie anormală*, sodiemie scăzută*	
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții alergice (inclusiv angioedem, anafilaxie, hipersensibilitate)

* pe baza unui grup de studii efectuat la pacienți cu acromegalie

** pe baza unui grup de studii efectuat la pacienți cu TNE-GEP

Raportarea reacțiilor adverse selectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj este indicat tratamentul simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni pituitari și hipotalamici și analogi, somatostatina și analogi, codul ATC: H01CB03.

Lanreotida este un analog octapeptidic al somatostatinei naturale. Ca și somatostatina, lanreotida este un inhibitor al unor variate funcții endocrine, neuroendocrine, exocrine și paracrine. Lanreotida are o mare afinitate pentru receptorii umani ai somatostatinei (SSTR) 2 și 5 și o afinitate redusă pentru SSTR uman 1, 3 și 4. Activitatea asupra SSTR umani 2, și 5 reprezintă principalul mecanism considerat a fi responsabil pentru inhibarea GH. Lanreotida este mai activă decât somatostatina naturală și are o durată mai lungă de acțiune.

Lanreotida, ca și somatostatina, prezintă o acțiune generală exocrină anti-secretorie. Ea inhibă secreția bazală de motilină, peptidă gastrică inhibitorie și polipeptidă pancreatică, dar nu are un efect semnificativ asupra secreției à jeun de secretină sau gastrină. În plus, scade concentrațiile plasmatice de cromogranină A și nivelurile urinare de 5-HIAA (acidul 5-hidroxiindolacetic) la pacienții cu TNE-GEP și cu concentrații crescute ale acestor markeri tumorali. Lanreotida inhibă puternic creșterea fluxului sanguin în artera mezenterică superioară și în vena portă ca urmare a aportului de alimente. Lanreotida scade semnificativ secreția jejunală de apă, sodiu, potasiu și clorură, stimulată de prostaglandina E1. De asemenea, scade concentrația prolactinei la pacienții cu acromegalie tratați timp îndelungat.

La 63% dintre pacienți a fost observată o reducere a volumului tumorii cu $\geq 20\%$ (95% ÎI: 52%-73%). În săptămâna 48, procentul mediu de reducere a volumului tumorii a fost de 26,8%, concentrațiile GH au fost sub 2,5 $\mu\text{g/l}$ la 77,8% dintre pacienți iar 50% au avut niveluri IGF-1 normalizate. Niveluri normalizate de IGF-1 asociate cu concentrații ale GH sub 2,5 $\mu\text{g/l}$ au fost observate la 43,5% dintre pacienți. Majoritatea pacienților au raportat o ameliorare a simptomelor de acromegalie cum sunt oboseală, transpirație excesivă, artralgie și edem al țesuturilor moi. O reducere a volumului tumorii cât și a concentrațiilor de GH și IGF-1 a fost observată începând cu săptămâna 12.

Un studiu de fază III de 96 săptămâni, cu durată fixă, randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo, în cadrul căruia s-a administrat lanreotidă, a fost desfășurat la pacienți cu tumori neuroendocrine gastroenteropancreatice pentru a evalua efectul antiproliferativ al lanreotidei.

Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru a primi fie lanreotidă 120 mg la interval de 28 zile (n=101) fie placebo (n=103). Randomizarea a fost stratificată prin terapie precedentă la intrare și prin prezența/absența progresiei la momentul inițial, evaluate prin RECIST 1.0 (Evaluarea Criteriilor de Răspuns în Tumorile solide), în timpul unei faze de screening cu durata de de 3 până la 6 luni. Pacienții prezentau boală inoperabilă metastatică și/sau local avansată cu tumori histologic confirmate, moderat sau bine diferențiate, localizate în pancreas (44,6% din pacienți), în zona intestinală mezenterică (35,8%), în hemicolonul stâng și rect (6,9%) sau în zone cu localizare primară necunoscută (12,7%).

69% dintre pacienții cu TNE-GEP au avut tumori de gradul 1 (G1), definit printr-un indice de proliferare Ki67 $< 2\%$ (50,5% dintre pacienții incluși) sau un indice mitotic < 2 mitoze/10 HPF (18,5% din populația generală de pacienți) iar 30% dintre pacienții cu TNE-GEP au avut tumori în intervalul inferior al gradului 2 (G2) (definite printr-un indice Ki67 $> 2\%$ - $< 10\%$). Gradul nu a fost cunoscut la 1% dintre pacienți. Studiul a exclus pacienții cu TNE-GEP G2 cu un indice de proliferare celulară mai mare (indice Ki67 $> 10\%$ - $< 20\%$) și pe cei care prezentau carcinoame neuroendocrine GEP G3 (indice Ki67 $> 20\%$).

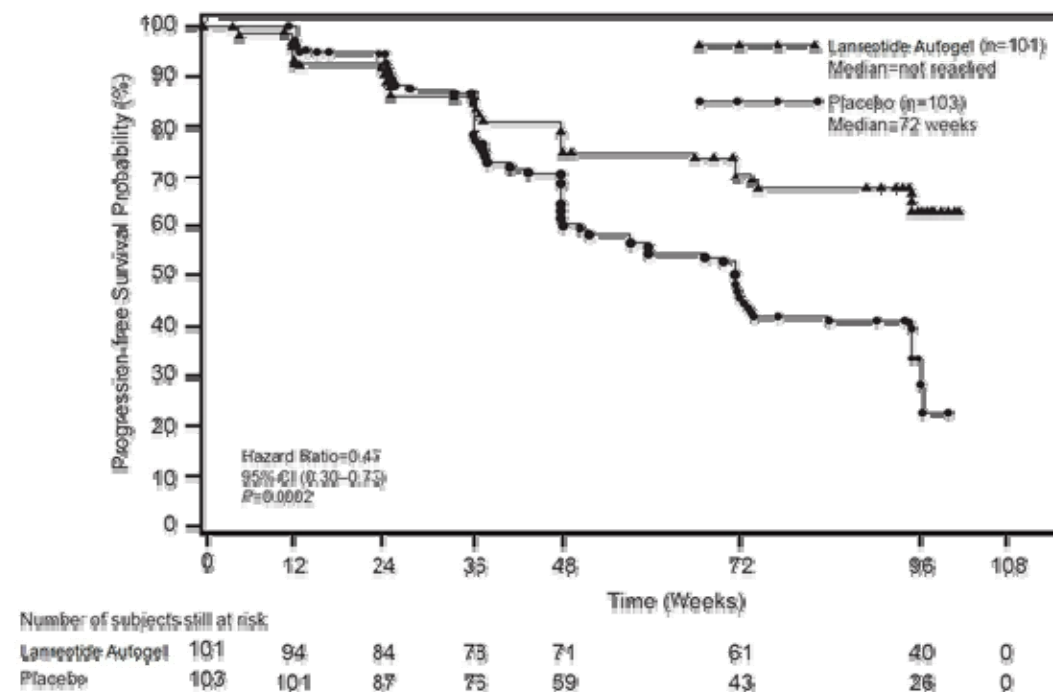
În general, 52,5% dintre pacienți au avut o încărcare tumorală hepatică $< 10\%$, 14,5% au avut o încărcare tumorală hepatică > 10 și $< 25\%$ și 33% au avut o încărcare tumorală hepatică $> 25\%$.

Obiectivul primar a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), măsurată ca timp de progresie a bolii cu RECIST 1.0 sau deces în termen de 96 săptămâni de la prima administrare a tratamentului. Analiza SFP a utilizat o evaluare a progresiei bolii independentă, radiologică, revizuită la nivel central.

Tabelul 1: Rezultatele privind eficacitatea în cadrul studiului de fază III

Supraviețuirea mediană în absența progresiei bolii (săptămâni)		Raportul riscurilor (ÎÎ95%)	Reducerea riscului de progresie sau deces	valoare p
lanreotidă (n=101)	Placebo (n=103)			
> 96 săptămâni	72,00 săptămâni (ÎÎ95%: 48,57, 96,00)	0,470 (0,304, 0,729)	53%	0,0002

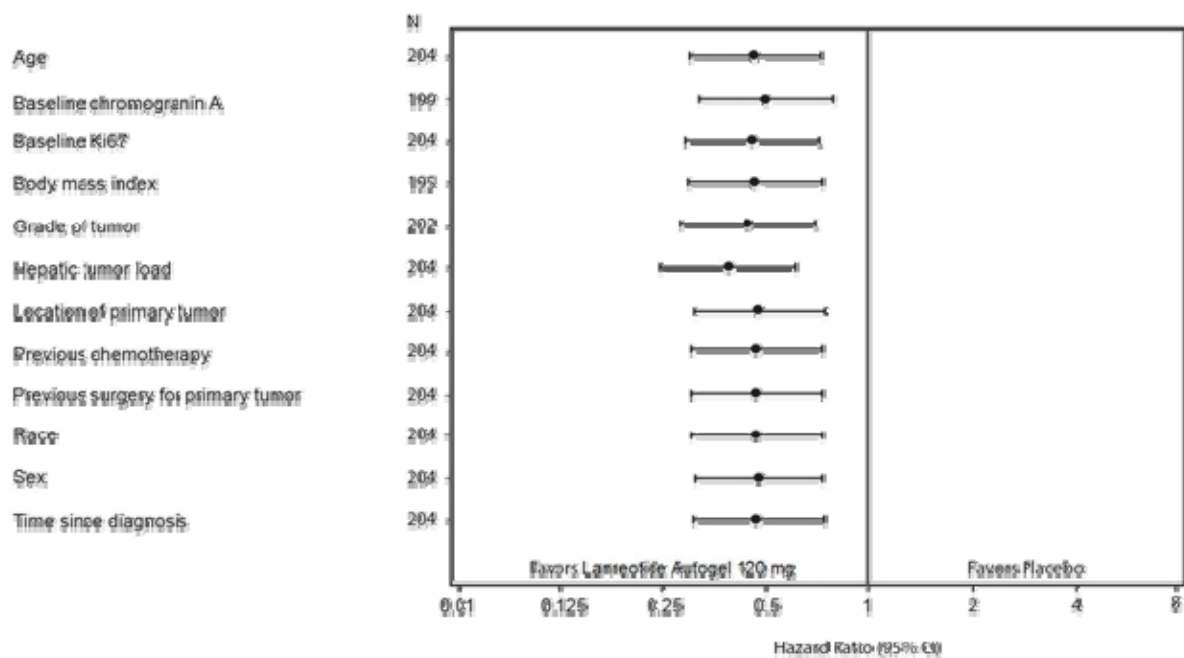
Figura 1: Curbele de supraviețuire fără progresia bolii Kaplan-Meier



Efectul benefic al lanreotidei în reducerea riscului de progresie sau de deces a fost compatibil, indiferent de localizarea tumorii primare, cu încărcarea tumorală hepatică, chimioterapia efectuată anterior sau valoarea inițială a indicelui Ki67, gradul tumorii sau alte caracteristici prestabilite, așa cum se arată în figura 2.

Un beneficiu clinic relevant al tratamentului cu lanreotidă a fost observat la pacienții cu tumori pancreatice, mezenterice sau de alte origini/de origine necunoscută, așa cum este reflectat în populația de studiu totală. Numărul limitat de pacienți cu tumori ale hemicolonului stâng sau ale rectului (14/204) a contribuit la dificultățile observate în interpretarea rezultatelor la acest subgrup. Datele disponibile nu sugerează nici un beneficiu al administrării de lanreotidă la acești pacienți.

Figura 2 – Rezultatele Analizei Cox a Covariabilelor cu riscuri proporționale ale SFP



Note: All HRs are the relative hazard for lanreotide Autogel vs placebo. The results for covariates are derived from separate Cox PH models with terms for treatment, progression at baseline, previous therapy at entry, and the term labeled on the vertical axis.

În cadrul studiului de extensie, conversia de la placebo la lanreotidă în regim deschis a apărut la 45,6% (47/103) dintre pacienți.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință conținând lanreotidă la toate subgrupurile de copii și adolescenți în acromegalie și gigantism pituitar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți). Agenția Europeană a Medicamentului a introdus tumorile neuroendocrine gastroenteropancreatice (cu excepția neuroblastomului, a neuroanglioblastomului și a feocromocitomului) pe lista de derogări de clasă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici intrinseci ai lanreotidei după administrare intravenoasă la voluntarii sănătoși au evidențiat o distribuție extravasculară limitată, cu un volum de distribuție la starea de echilibru de 16,1 l. Clearance-ul total a fost de 23,7 l/oră, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 1,14 ore și timpul mediu de persistență în organism a fost de 0,68 ore.

În studiile care evaluează excreția, mai puțin de 5% din lanreotidă a fost excretată în urină și mai puțin de 0,5% a fost eliminată nemodificată în materii fecale, ceea ce indică și excreție biliară.

După administrarea subcutanată profundă de lanreotidă 60, 90 și 120 mg la voluntari sănătoși, concentrațiile de lanreotidă cresc pentru a atinge concentrațiile serice maxime medii de 4,25, 8,39 și, respectiv, de 6,79 ng/ml. Aceste valori ale C_{max} sunt obținute în prima zi după administrare la 8, 12 și 7 ore (valoare mediană). După atingerea concentrațiilor serice maxime de lanreotidă, concentrațiile scad lent, urmând o cinetică de prim ordin, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 23,3, 27,4 și, respectiv, de 30,1 zile. La 4 săptămâni după administrare, concentrațiile serice medii ale lanreotidei au fost de 0,9, 1,11 și, respectiv, 1,69 ng/ml. Biodisponibilitatea absolută a fost de 73,4, 69,0 și, respectiv, 78,4%.

După administrarea subcutanată profundă de lanreotidă 60, 90 și 120 mg la pacienții cu acromegalie, concentrațiile de lanreotidă cresc pentru a atinge concentrațiile serice maxime medii de 1,6, 3,5 și,

respectiv, de 3,1 ng/ml. Aceste valori ale C_{max} sunt obținute în prima zi după administrare la intervale de 6, 6 și 24 ore. După atingerea concentrațiilor serice maxime de lanreotidă, concentrațiile scad lent, urmând o cinetică de prim ordin, iar la 4 săptămâni după administrare, concentrațiile serice medii ale lanreotidei au fost de 0,7, 1,0 și, respectiv, 1,4 ng/ml.

Concentrațiile serice ale lanreotidei la starea de echilibru au fost atinse, în medie, după 4 injecții, la intervale de 4 săptămâni. După doze administrate repetat la intervale de 4 săptămâni, valorile medii ale C_{max} la starea de echilibru a fost de 3,8, 5,7 și 7,7 ng/ml pentru 60, 90 și, respectiv, 120 mg, valorile medii ale C_{min} obținute au fost 1,8, 2,5 și 3,8 ng/ml. Indicele de fluctuație între valorile maxime și minime a fost moderat, fiind cuprins în intervalul 81 - 108%.

Profilurile de eliberare farmacocinetică lineare au fost observate după administrarea subcutanată profundă de lanreotidă 60, 90 și 120 mg la pacienții cu acromegalie.

Concentrațiile serice minime de lanreotidă obținute după trei injecții subcutanate profunde de lanreotidă 60, 90 sau 120 mg la interval de 28 zile sunt similare celor obținute la starea de echilibru la pacienții cu acromegalie cărora li s-a administrat anterior pe cale intramusculară, lanreotidă sub formă de microparticule cu eliberare prelungită la intervale de 14, 10 și, respectiv, 7 zile.

În cadrul analizei farmacocinetice la 290 pacienți cu TNE-GEP cărora li s-a administrat lanreotidă 120 mg, eliberarea inițială rapidă a fost observată la valori C_{max} medii de $7,49 \pm 7,58$ ng/ml, atinse în decursul primei zile de la administrarea unei injecții unice. Concentrațiile la starea de echilibru au fost atinse după 5 injecții de lanreotidă 120 mg la intervale de 28 zile și au fost menținute până la ultima evaluare (până la 96 săptămâni după prima injecție). La starea de echilibru, valorile C_{max} au fost de $13,9 \pm 7,44$ ng/ml și concentrațiile serice minime medii au fost de $6,56 \pm 1,99$ ng/ml. Timpul de înjumătățire aparent mediu prin eliminare a fost de $49,8 \pm 28,0$ zile.

Insuficiență renală/hepatică

Subiecții cu insuficiență renală severă prezintă o scădere de aproximativ 2 ori a clearance-ului seric total al lanreotidei, cu o creștere consecutivă a timpului de înjumătățire și a ASC. La subiecții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, a fost observată o scădere a clearance-ului (30%). Volumul de distribuție și timpul mediu de persistență în organism a crescut la subiecții cu toate stadiile de insuficiență hepatică.

La analiza farmacocinetică nu a fost observat niciun efect asupra clearance-ului lanreotidei la o populație de pacienți cu TNE-GEP tratați cu lanreotidă, dintre care 165 prezentau insuficiență renală ușoară și moderată (106 și, respectiv, 59). Nu au fost studiați pacienții cu TNE-GEP cu insuficiență renală severă.

Nu au fost studiați pacienții cu TNE-GEP și insuficiență hepatică (conform scorului Child-Pugh).

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, deoarece concentrațiile serice ale lanreotidei la aceste grupuri de pacienți este de așteptat să se situeze în intervalul de siguranță tolerat la pacienții sănătoși.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici prezintă o creștere a timpului de înjumătățire plasmatic și a timpului mediu de persistență în organism, comparat cu subiecții tineri și sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții vârstnici, deoarece concentrațiile serice ale lanreotidei la acest grup de pacienți este de așteptat să se situeze în intervalul de siguranță tolerat la pacienții sănătoși.

În analiza farmacocinetică efectuată la un grup de pacienți cu TNE-GEP, dintre care 122 cu vârsta cuprinsă între 65 și 85 ani, nu a fost observat niciun efect al vârstei asupra clearance-ului și volumului de distribuție al lanreotidei.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.

În studiile cu bioteste carcinogenice la șoarece și șobolan, nu au fost observate modificări neoplazice sistemice la doze în exces comparativ cu dozele terapeutice umane. Creșterea incidenței tumorilor subcutanate a fost observată la locul injectării, corelat cu creșterea frecvenței dozelor (zilnic) față de dozele cu administrare lunară la om, și prin urmare pot fi ne semnificativ din punct de vedere clinic. Bateriile de teste standard *in vitro* și *in vivo* cu lanreotidă nu au evidențiat potențial genotoxic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile
Acid acetic glacial (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După deschiderea pungii protectoare din aluminiu, produsul trebuie administrat imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

După ce a fost scos din frigider, produsul lăsat în punga sigilată poate fi repus în frigider (numărul deviațiilor de temperatură nu trebuie să depășească trei) pentru păstrarea și utilizarea ulterioară, cu condiția ca acesta să nu fie păstrat mai mult de 24 ore la temperaturi sub 40° C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută din (polipropilenă cu dop de piston din cauciuc elastomer termoplastice sigilat cu capac din polipropilenă) plasată într-o tavă de plastic și sigilată într-o pungă de aluminiu prevazut cu un ac cu dispozitiv de siguranță.

Ambele sunt ambalate într-o cutie din carton.
Cutie cu o seringă de 0,5 ml cu un ac cu dispozitiv de siguranță (1,2 mm x 20 mm).

Ambalaj multiplu cu 3 cutii, fiecare conținând o seringă de 0,5 ml cu un ac cu dispozitiv de siguranță (1,2 mm x 20 mm).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Soluția injectabilă în seringă preumplută este gata de utilizare.

Pentru o singură utilizare imediată, după prima deschidere. A nu se utiliza dacă punga este deteriorată sau deschisă.

Este important ca injectarea produsului să se efectueze în conformitate cu instrucțiunile din prospect.

Dispozitivul de injectare utilizat trebuie eliminat într-un recipient pentru obiecte ascuțite special destinat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amdipharm Limited
3 Burlington Road
Dublin 4,
Irlanda

Amdipharm Limited face parte din Grupul ADVANZ PHARMA.

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13886/2021/01-02
13887/2021/01-02
13888/2021/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2021