

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SOMATULINE AUTOGEL 120 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

#### **Lanreotidă 120 mg (sub formă de acetat de lanreotidă).**

Fiecare seringă preumplută cu soluție injectabilă conține o soluție suprasaturată de acetat de lanreotidă corespunzător la o cantitate de 0,246 mg lanreotidă bază/mg de soluție, asigurând injectarea a 120 mg lanreotidă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

Alb spre galben pal, formulare semisolidă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Somatuline Autogel este indicat în:

- Tratatamentul pe termen lung al acromegaliei, la pacienții la care valorile plasmatice ale hormonului de creștere (GH) și/sau al factorului de creștere insulin-like 1 (IGF-1) nu se normalizează după intervenții chirurgicale sau/și radioterapie sau la pacienții la care tratamentul chirurgical și/sau radioterapia nu reprezintă o opțiune.
- Atenuarea simptomelor asociate acromegaliei.
- Tratatamentul tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice (GEP-NETs) 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 stang și rect), la pacienții adulți cu boală local avansată nerezecabilă sau la cei cu boală metastatică (vezi pct 5.1).
- Tratarea simptomelor asociate tumorilor neuroendocrine.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

*Acromegalie și tratamentul simptomelor asociate tumorilor neuroendocrine*

Doza recomandată este de 120 mg lanreotidă administrată la interval de 28 zile.

Pacienții controlați adecvat aflați sub tratament cu un analog de somatostatin pot fi tratați cu Somatuline Autogel 120 mg la fiecare 42-56 zile.

Monitorizarea simptomelor pe termen lung trebuie efectuată după cum este clinic indicat. La toți pacienții cu acromegalie, ca procedură de rutină, trebuie urmărite nivelurile de GH și IGF-1.

*Tratamentul tumorilor neuroendocrine gastroenteropancreatice (GEP-NETs) 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 la pacienții adulți cu boală local avansată nerezeceabilă sau la cei cu boală metastatică sau la cei cu boală metastatică:*

Doza recomandată este de 120 mg lanreotidă administrată la interval de 28 zile.

Tratamentul cu Somatuline Autogel trebuie continuat atât timp cât este necesar pentru controlul tumorii.

**Insuficiență renală/hepatică**

La pacienții cu funcția renală sau hepatică afectată 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**

Siguranța și eficacitatea Somatuline Autogel la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

#### **Mod de administrare**

Somatuline Autogel trebuie injectat subcutanat profund, în fesă, în cadranul supero-extern. Pentru pacienții care au primit o doză stabilă de Somatuline Autogel și după o instruire adecvată, medicamentul poate fi administrat fie de către pacient, fie de către o altă persoană care a fost instituită privind modul de administrare.

În cazul autoinjectiei, injectarea se face 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 injectării, pielea nu trebuie pliată iar acul trebuie introdus rapid pe toată lungimea sa, perpendicular pe suprafața pielii.

Locul de injectare trebuie schimbat alternativ (partea dreaptă și stânga).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, somatostatină, sau la peptide înrudite sau la oricare dintre excipienți enumerați în secțiunea 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Lanreotida poate scade motilitatea vezicii biliare și conduce la formarea calculilor biliari. De aceea pacienții trebuie monitorizați periodic.

Au existat raportări după punerea pe piață cu privire la calculi biliari care au avut ca rezultat complicații, inclusiv colecistită, colangită și pancreatită, care a necesitat colecistectomie la pacienții care luau lanreotidă. Dacă sunt suspectate complicații de colelitiază, întrerupeți tratamentul cu lanreotidă și tratați în mod corespunzător.

Studii farmacologice efectuate la animale și om au evidențiat că lanreotida, ca și somatostatina și analogii săi, inhiba secreția de insulină și glucagon. De aceea, pacienții tratați cu Somatuline Autogel pot prezenta hipoglicemie sau hiperglicemie.

Glicemia trebuie monitorizată la inițierea tratamentului sau când este modificată doza, pentru a stabili dacă este necesară ajustarea tratamentului antidiabetic.

În timpul tratamentului cu lanreotida, la pacienții cu acromegalie au fost observate scăderi ușoare ale funcției tiroidiene, deși hipotiroidism clinic a fost raportat rar. Dacă apar simptome clinice trebuie efectuate teste ale funcției tiroidiene.

La pacienții fără afecțiuni cardiace manifeste lanreotida poate conduce la scăderea frecvenței cardiace, fără a atinge pragul bradicardiei. La pacienții care suferă de afecțiuni cardiace înainte de începerea tratamentului cu lanreotidă, poate apărea bradicardia sinusală. La pacienții cu bradicardie tratamentul cu lanreotidă trebuie inițiat cu precauție (vezi pct. 4.5).

Funcția pancreatică:

Insuficiența exocrină pancreatică (PEI) a fost observată la unii pacienți care au primit tratament cu lanreotidă pentru tumorile neuroendocrine gastroenteropancreatice. Simptomele PEI pot include steatoree, scaun moale, balonare abdominală și scădere în greutate. Screening-ul și tratamentul adecvat pentru PEI conform ghidurilor clinice trebuie luate în considerare la pacienții simptomatici.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Efectele farmacologice gastrointestinale ale lanreotidei pot avea ca rezultat reducerea 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 concentrația plasmatică terapeutică.

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

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

Administrarea concomitentă de medicamente ce induc bradicardie (de exemplu beta-blocante) poate avea ca efect adițional reducerea minoră a frecvenței cardiace. Ajustarea dozei unei astfel de medicații concomitente poate fi necesară.

Datele publicate limitate indică faptul că analogii de somatostatina pot scădea clearance-ul metabolic al compușilor metabolizați de enzimele citocromului P450, posibil datorită supresiei hormonului de creștere. Deoarece nu poate fi exclus faptul că lanreotida poate avea acest efect, medicamentele metabolizate de CYP3A4 care au indice terapeutic scăzut (de exemplu chinidine, terfenadine) trebuie administrate cu precauție.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Sarcina

Există un număr limitat de date (mai puțin de 300 de rezultate ale sarcinii) privind utilizarea lanreotidei la femeile gravide. Studiile efectuate la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere, dar nu s-au evidențiat efecte teratogene (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște riscul potențial pentru oameni.

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea lanreotidei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se știe dacă acest medicament este excretat în laptele matern.

Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari.

Somatuline Autogel nu trebuie utilizat 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**

Somatuline Autogel are influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu au fost efectuate studii despre capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Totuși, au fost raportate amețeli cu Somatuline Autogel (vezi pct. 4.8). Dacă pacientul este afectat, nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate de pacienți cu acromegalie și tumori neuroendocrine gastroenteropancreatice tratați cu lanreotida în studii clinice, în cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, sunt prezentate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ).

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 durerile abdominale, de obicei ușoare sau moderate și tranzitorii), litiaza biliară (de obicei asimptomatică), și reacții la locul injectării (dureri, noduli și indurație).

Profilul reacțiilor adverse este similar la alte indicații.

Aparate, Sisteme și Organe	Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )	Frecvente ( $\geq 1/100$ la $< 1/10$ )	Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ la $< 1/100$ )	Experiența de siguranță post-marketing (frecvență necunoscută)
Infecții și infestări				Abces la locul injectării
Tulburări de metabolism și nutriție		Hipoglicemie, pofta de mâncare redusă**, hiperglicemie, diabet zaharat		
Tulburări psihiatrice			Insomnie*	
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli, cefalee, letargie**		
Tulburări cardiace		Bradycardie sinusală*		
Tulburări vasculare			Bufeuri*	
Tulburări gastrointestinale	Diaree, scaune moi*, dureri abdominale	Greață, varsături, constipație, flatulență, distensie abdominală, disconfort abdominal*, dispepsie, steatoză**	Materii fecale decolorate*	Insuficiență pancreatică exocrină, pancreatită
Tulburări hepatobiliare	Litiază biliară	Dilatație biliară*		Colecistită, colangită
Tulburări musculoscheletale și ale țesutului conjunctiv		Dureri musculoscheletale**, mialgie**		
Tulburări ale pielii și ale țesutului subcutanat		Alopecie, Hipotricoză*		
Tulburări generale și la locul administrării		Astenie, oboseala, reacții la locul administrării (durere,		Abces la locul injectării

		mass, indurație, noduli, prurit)		
Investigații diagnostice		ALAT crescut*, ASAT anormal*, ALAT anormal,* bilirubină serică crescută*, glicemie crescută*, hemoglobină glicozilată crescută*, scădere în greutate, scăderea enzimelor pancreatice**	ASAT crescut, fosfatază alcalină serică crescută, bilirubină serică anormală, sodiu seric scăzut	
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții alergice (inclusiv angioedem, anafilaxie, hipersensitivitate)

\* Bazat pe un fond de studii efectuate la pacienți cu acromegalie

\*\* Bazat pe un fond de studii efectuate la pacienți cu GEP-NET

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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 <http://www.anm.ro>.

## 4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, se recomandă tratament simptomatic.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate hormonale sistemice (exclusiv hormoni sexuali) și insuline, hormoni hipotalamici, hormoni anticreștere, codul ATC: H01CB03

Lanreotida este un octapeptid analog al somatostatinei naturale. Ca și somatostatina, lanreotida este un inhibitor al funcțiilor endocrine, neuroendocrine, exocrine și paracrine. Lanreotida are o mare afinitate pentru receptorii umani ai somatostatinei (SSTR) 2 și 5 și o afinitate mai mică pentru SSTR uman 1, 3 și 4. Activitatea asupra SSTR umani 2, și 5 reprezintă principalul mecanism considerat a fi responsabil pentru inhibarea hormonului de creștere. Lanreotida este mai activă decât somastatina 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 motilin, peptida gastrică inhibitorie și polipeptida pancreatică, dar nu are efect semnificativ asupra secreției à jeun de secretină sau gastrină. În plus, scade nivelurile plasmatice de cromogranin A și nivelurile urinare de 5-HIAA (acidul 5-hidroxiindolacetic) la majoritatea pacienților cu GEP-NET și cu niveluri crescute ale acestor markeri tumorali.

Lanreotida inhibă puternic creșterea datorată aportului alimentar a fluxului sanguin în artera mezenterică superioară și în vena portă. Lanreotida scade semnificativ secreția jejuneală, stimulată de prostaglandina E<sub>1</sub>, de apă, sodiu, potasiu și cloruri. De asemenea, scade concentrația prolactinei la pacienții cu acromegalie tratați timp îndelungat.

Într-un studiu deschis, Somatuline Autogel 120 mg a fost administrat la fiecare 28 zile, timp de 48 săptămâni la 90 de pacienți cu acromegalie netratați anterior diagnosticați cu macroadenom hipofizar. A fost observată o reducere a volumului tumorii cu  $\geq 20\%$  la 63% dintre pacienți (95% CI: 52% -73%).

În săptămâna 48, procentul mediu de reducere a volumului tumorii a fost de 26,8%, nivelurile GH au fost sub 2,5  $\mu\text{g/l}$  în 77,8% dintre pacienți iar 50% au avut niveluri IGF-1 normalizate. Niveluri normalizate de IGF-1, cu rate ale GH sub 2,5  $\mu\text{g/l}$  au fost observate la 43,5% dintre pacienți. Cei mai mulți pacienți au raportat o reducere clară a simptomelor acromegaliei cum ar fi oboseala, transpirația în exces, artralgiile și edemul țesuturilor moi. Atât reducerea timpurie și susținută a volumului tumorii, precum și nivelurile GH și IGF-1 au fost observate începând cu săptămâna 12. Studiul a exclus pacienții la care era de așteptat să necesite o intervenție chirurgicală a pituitarei sau radioterapie în timpul perioadei de studiu.

Un studiu de fază III care a durat 96 de săptămâni, de durată determinată, randomizat, dublu-orb, multi-center, placebo controlat în care s-a administrat Lanreotide Autogel 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 lanreotide Autogel 120 mg la fiecare 28 zile (n = 101) sau placebo (n = 103). Randomizarea a fost stratificată prin terapie precedentă la intrare și prezența/absența progresiei la momentul inițial evaluate prin RECIST 1.0 (Evaluare a Criteriilor de Răspuns în Tumorile solide), în timpul unei faze de screening 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 de amplasare primară necunoscute (12,7%).

69% din pacienții cu GEP-NET au avut tumori de grad 1 (G1), definit fie printr-un indice de proliferare Ki67  $< 2\%$  (50,5% din pacienții incluși) sau un indice mitotic  $< 2$  mitoze/10 HPF (18,5% din populația generală de pacienți) iar 30% dintre pacienții cu GEP-NET au avut tumori în intervalul inferior al gradului 2 (G2) (definite de un indice Ki67  $> 2\%$  -  $< 10\%$ ). Gradul nu a fost cunoscut la 1% dintre pacienți. Studiul a exclus pacienții cu GEP-NET G2 cu un indice de proliferare celulară mai mare (index Ki67  $> 10\%$  -  $< 20\%$ ) și pe cei ce prezentau carcinoame neuroendocrine GEP G3 (index 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  $> 25\%$ .

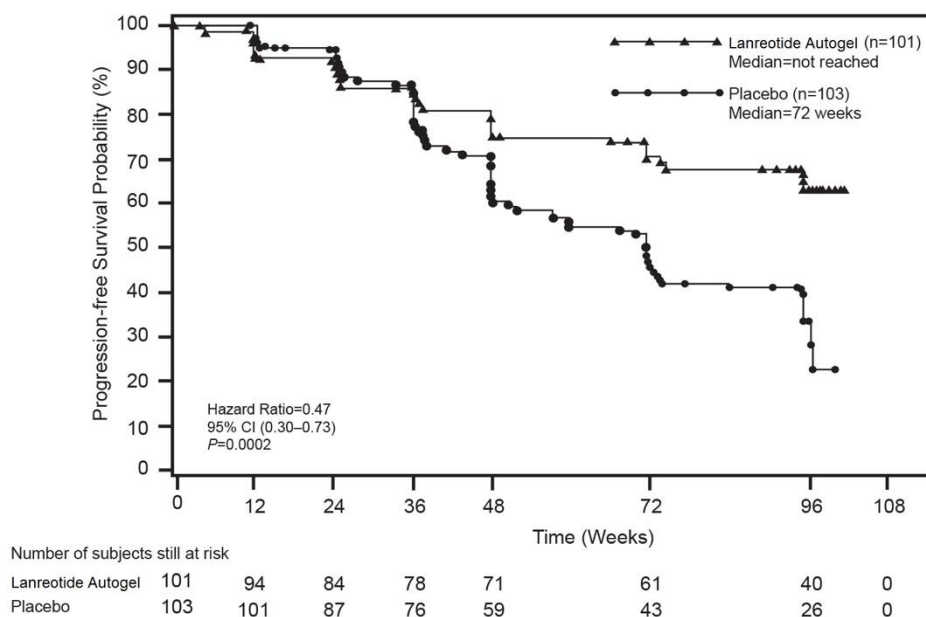
Obiectivul primar a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), măsurată ca timp de progresie a bolii cu RECIST 1.0 sau deces în termen de 96 săptămâni de la prima administrare a tratamentului.

Analiza SPF a utilizat o evaluare a progresiei bolii independentă, radiologică, revizuită la nivel central.

**Tabel 1: Rezultatele eficacității studiului de fază III**

Intervalul mediu liber de progresie al supraviețuirii (săptămâni)		Rata de Risc (95% CI)	Reducerea riscului de progresie sau deces	Valoarea p
Somatuline Autogel (n=101)	Placebo (n=103)			
> 96 săptămâni	72.00 săptămâni (95% CI : 48.57, 96.00)	0.470 (0.304, 0.729)	53%	0.0002

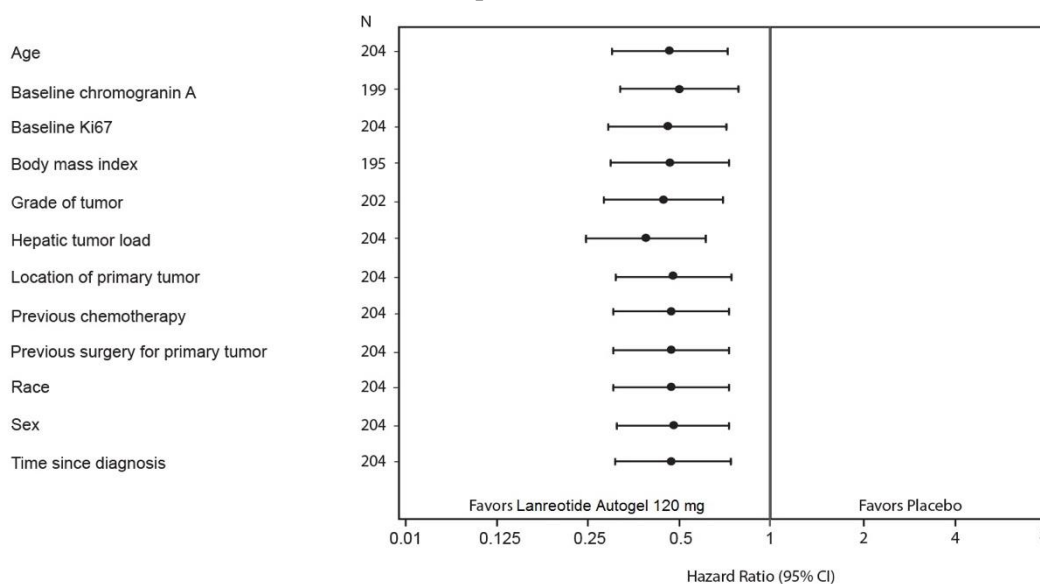
**Figura 1 : Curbele Kaplan-Meier de Progresie Liberă ale Supraviețuirii**



Efectul benefic al Somatuline Autogel în reducerea riscului de progresie sau deces a fost consistent, indiferent de localizarea tumorii primare, de sarcina tumorală hepatică, de administrarea anterioară a chimioterapiei ori de valoarea inițială a indicelui Ki67, de gradul tumorii sau de alte caracteristici prestabilite așa cum se arată în figura 2.

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

**Figura 2 - Rezultatele Analizei Cox ale Covariabilelor Proportionale ale Riscurilor 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.

Crossover-ul de la placebo către Somatuline Autogel open-label, în studiul de extensie, a apărut la 45,6% (47/103) dintre pacienți.

## Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor pentru acromegalie și gigantism pituitar efectuate cu Somatuline Autogel la toate subgrupele de copii și adolescenți (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 derogari de clasă.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

La voluntari sănătoși, după o injecție intramusculară cu Somatuline Autogel 120 mg, s-a obținut o concentrație plasmatică maximă de 6,79 ng/ml. Această valoare a  $C_{max}$  a fost obținută în prima zi după administrare la 7 ore (valoare mediană). După atingerea valorii maxime, valoarea serică a lanreotidei scade lent, timp mediu de persistență în organism: 30,1 zile și concentrație plasmatică medie de 1,69 ng/ml la 4 săptămâni după administrare. Biodisponibilitatea absolută a fost de 78,4%.

La pacienți cu acromegalie, după o injecție subcutanată profundă cu Somatuline Autogel 120 mg, s-a obținut o concentrație plasmatică maximă de 3,1 ng/ml. Această valoare a  $C_{max}$  a fost obținută în prima zi după administrare la 24 ore. După atingerea valorii maxime, nivelul seric al lanreotidei scade lent, concentrația plasmatică medie la 4 săptămâni după administrare fiind de 1,4 ng/ml.

Valoarea plasmatică la starea de echilibru concentrației plasmatice a lanreotidei a fost obținut în medie după 4 injecții la 4 săptămâni. După doze administrate repetat la 4 săptămâni media valorilor  $C_{max}$  la nivelul de echilibru a fost de 7,7 ng/ml pentru 120 mg, media valorilor  $C_{min}$  a fost 3,8 ng/ml. Peak-ul indexului fluctuației a fost moderat, între 81 și 108%.

La pacienți cu acromegalie, concentrația plasmatică a lanreotidei după administrarea subcutanată profundă a Somatuline Autogel 120 mg a prezentat un profil linear de eliberare.

În analiza farmacocinetică a populației de 290 de pacienți cu GEP-NET care a primit Somatuline Autogel 120 mg, eliberarea inițială rapidă a avut valori medii ale  $C_{max}$  de  $7,49 \pm 7,58$  ng/ml atinse în prima zi după o singură injecție. Concentrația de echilibru a fost atinsă după 5 injecții cu Somatuline Autogel 120 mg administrate la fiecare 28 zile și a fost susținută până la ultima evaluare (până la 96 de săptămâni după prima injecție). La echilibru, valorile medii ale  $C_{max}$  au fost de  $13,9 \pm 7,44$  ng/ml iar nivelurile serice medii au fost de  $6,56 \pm 1,99$  ng/ml. Timpul de înjumătățire plasmatică mediu aparent a fost de  $49,8 \pm 28,0$  zile.

### Insuficiență renală/hepatică

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

La analiza farmacocinetică nu a fost observat nici un efect asupra clearance-ului lanreotide la o populație de pacienți cu GEP-NET tratați cu Somatuline Autogel, din care 165 prezentau insuficiență renală ușoară și moderată (106 și respectiv 59). Nu au fost studiați pacienții cu GEP-NET cu funcție renală sever alterată. Nici un pacient cu GEP-NET având insuficiență hepatică (conform scor Child-Pugh) nu a fost studiat. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, deoarece concentrația serică a lanreotidei la aceasta populație este de așteptat să fie 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 dozelor la pacienții vârstnici, deoarece concentrația serică a lanreotidei la această populație este de așteptat să fie în intervalul de siguranță tolerat la pacienții sănătoși.

În analiza farmacocinetică făcută pe o populație de pacienți cu GEP-NET, din care 122 cu vârste cuprinse între 65 și 85 de ani, nu a fost observat nici un efect al vârstei asupra clearance-ului și volumului de distribuție a lanreotidei.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile cu bioteste carcinogenice la șoareci și șobolani, nu au fost observate modificări neoplazice la doze în exces corespunzătoare dozelor terapeutice umane. Creșterea incidenței tumorilor subcutanate a fost observată la locul injectării, corelat cu creșterea frecvenței dozelor (zilnic) față de dozele pentru oameni cu administrare lunară, și prin urmare nesemnificativ clinic.

Bateriile de teste standard *in vitro* și *in vivo* cu lanreotidă nu au evidențiat potențial genotoxic.

Lanreotida nu a fost teratogenă la șobolani și iepuri. Toxicitatea embrionară/fetală a fost observată la șobolani (incidență crescută a pierderilor înainte de implantare) și la iepuri (incidență crescută a pierderilor după implantare).

Studiile asupra funcției de reproducere la femelele de șobolan gestante cărora li s-au administrat doze de 30 mg/kg prin injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni (de cinci ori doza recomandată la om, pe baza comparațiilor suprafeței corporale) au dus la scăderea supraviețuirii embrionului/fetusului.

Studiile la femelele de iepuri gestante cărora li s-au administrat doze de 0,45 mg/kg/zi prin injecții subcutanate (de două ori expunerea terapeutică la om, la doza maximă recomandată de 120 mg, pe baza comparațiilor suprafeței corporale relative) arată scăderea supraviețuirii fetale și creșterea anomaliilor fetale scheletice/ale țesuturilor moi.

## 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

3 ani

După deschiderea pungii laminate de protecție, 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 72 ore la temperaturi sub 40° C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Somatuline Autogel este furnizat într-o seringă preumplută (polipropilenă) cu un sistem de siguranță automat cu opritor pentru piston (cauciuc bromobutlic), și un ac (oțel inoxidabil), acoperit cu capac din plastic pentru ac.

Fiecare seringă preumplută gata de utilizare este pusă într-o tavă din plastic și ambalată într-o folie laminată și o cutie de carton.

Cutie cu o seringă preumplută de 0,5 ml și un ac atașat (1,2 mm x 20 mm).

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Soluția injectabilă aflată în seringă preumplută este pregătită pentru a fi utilizată.

După deschidere trebuie utilizată imediat și într-o singură administrare.

Este important ca injectarea produsului să fie făcută exact în acord cu instrucțiunile din prospect.

A nu se utiliza dacă folia laminată protectoare este afectată sau deschisă.

Materialele nefolosite sau resturile trebuie să fie dispuse în acord cu legislația în vigoare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

IPSEN Pharma

65, quai Georges Gorse

92650 Boulogne Billancourt Cedex, Franța

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

4589/2012/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației - Aprilie 2012

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2024