

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lanreotidă Zentiva 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 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 cu pH de 5,5-6,5.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Lanreotidă Zentiva este indicat în:

- Tratamentul pe termen lung al acromegaliei la pacienții la care concentrațiile plasmatice 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.
- Ameliorarea simptomelor asociate acromegaliei.
- 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 (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.

Ulterior 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).

Dacă nu se obține efectul dorit, doza poate fi crescută.

Doza poate fi crescută dacă valorile GH depășesc 2,5 ng/ml/.

Pentru valori ale GH între 2,5 ng/ml și 1 ng/ml, doza poate fi menținută dacă valorile IGF-1 ajustate conform vârstei sunt normale.

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 somatostatina li se poate administra Lanreotidă Zentiva 120 mg la interval de 42 sau 56 zile. De exemplu, pacienții, care sunt bine controlați cu Lanreotidă Zentiva 60 mg injectat la fiecare 28 de zile, pot fi tratați cu Lanreotidă Zentiva 120 mg la fiecare 56 de zile, iar pacienții, care sunt bine controlați cu Lanreotidă Zentiva 90 mg injectat la fiecare 28 de zile, pot fi tratați cu Lanreotidă Zentiva 120 mg la fiecare 42 de zile.

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

### **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.

Pacienții bine controlați cu un analog de somatostatina pot fi tratați cu Lanreotidă Zentiva 120 mg la fiecare 42 sau 56 de zile. De exemplu, pacienții, care sunt bine controlați cu Lanreotidă Zentiva 60 mg injectat la fiecare 28 de zile, pot fi tratați cu Lanreotidă Zentiva 120 mg la fiecare 56 de zile, iar pacienții, care sunt bine controlați cu Lanreotidă Zentiva 90 mg injectat la fiecare 28 de zile, poate fi tratat cu Lanreotidă Zentiva 120 mg la fiecare 42 de zile. Ar trebui să existe o monitorizare atentă a simptomelor când tratamentul se trece la intervalul extins de dozare.

### **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 Lanreotidă Zentiva 120 mg la interval de 28 zile. Tratamentul cu Lanreotidă Zentiva trebuie continuat atât timp cât este necesar pentru controlul tumorii.

#### 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:

Siguranța și eficacitatea Lanreotidei Zentiva la copii și adolescenți nu a fost stabilită.

#### Mod de administrare

Lanreotidă Zentiva 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 Lanreotidă Zentiva 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 injectării, pielea nu trebuie pliată, iar acul trebuie introdus rapid pe toată lungimea sa, perpendicular pe suprafața pielii.

Locul injectării trebuie schimbat alternativ între partea dreaptă și stângă.

## **4.3 Contraindicații**

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

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

##### Litiază biliară și complicațiile litiazei biliare

Lanreotida poate scădea motilitatea veziculei biliare și poate duce la formarea calculilor biliari. Prin urmare, poate fi necesară monitorizarea periodică a pacienților. Este indicată efectuarea unei ecografii a veziculei biliare înaintea începerii tratamentului și, apoi, la fiecare 6 luni (vezi pct. 4.8).

Au existat raportări după punerea pe piață privind litiază 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.

##### Hiperglicemie și hipoglicemie

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.

##### Hipotiroidie

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

##### Bradicardie

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).

##### Funcția pancreatică

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

##### Monitorizarea tumorii hipofizare

La pacienții cu acromegalie, utilizarea lanreotidei nu exclude monitorizarea volumului tumorii hipofizare.

#### **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 plasmatice sunt puțin probabile deoarece lanreotida se leagă moderat de proteinele plasmatice.

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

Pot fi necesare ajustări ale dozei de insulină și antidiabetice atunci când Lanreotidă Zentiva este administrat concomitent:

Risc de hipoglicemie sau hiperglicemie: scăderea necesității tratamentului antidiabetic ca urmare a scăderii sau creșterii secrețiilor de glucagon endogen.

Automonitorizarea glicemiei trebuie încurajată și doza tratamentului antidiabetic în timpul tratamentului cu lanreotidă trebuie adaptată după caz.

Administrarea concomitentă de medicamente care induc bradicardie (de exemplu beta-blocante) poate avea un efect aditiv asupra scăderii ușoare a frecvenței cardiace asociată cu lanreotida. Poate fi necesară ajustarea dozei acestor medicamente administrate concomitent.

Datele limitate publicate care sunt disponibile indică faptul că analogii de somatostatină 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

Există o cantitate limitată de date (mai puțin de 300 de rezultate ale sarcinii) privind utilizarea lanreotidei la femeile gravide.

Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere, dar nu există dovezi de efecte teratogene (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru oameni este necunoscut.

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

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Lanreotidă Zentiva se excretă în laptele uman.

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

Lanreotidă Zentiva 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 Lanreotidă Zentiva (vezi pct. 4.8). Dacă un pacient este afectat, acesta 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 clasificare:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); Foarte rare ( $< 1/10000$ ); Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Cele mai frecvente reacții adverse așteptate în urma tratamentului cu lanreotidă 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 (≥1/10)               | Frecvente (≥1/100 , <1/10)                                                                                     | Mai puțin frecvente (≥1/1 000 la <1/100)   | Experiența privind siguranța după punerea pe piață (Frecvență necunoscută) |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>                        |                                        |                                                                                                                |                                            | Reacții alergice (inclusiv angioedem, anafilaxie, hipersensibilitate)      |
| <i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>                      |                                        | Hipoglicemie, scăderea apetitului alimentar**, hiperglicemie, diabet zaharat                                   |                                            |                                                                            |
| <i>Tulburări psihice</i>                                        |                                        |                                                                                                                | Insomnie*                                  |                                                                            |
| <i>Tulburări ale sistemului nervos</i>                          |                                        | Amețeli, cefalee, letargie**                                                                                   |                                            |                                                                            |
| <i>Tulburări cardiace</i>                                       |                                        | Bradicardie sinusală*                                                                                          |                                            |                                                                            |
| <i>Tulburări vasculare</i>                                      |                                        |                                                                                                                | Bufeuri*                                   |                                                                            |
| <i>Tulburări gastrointestinale</i>                              | Diaree, scaune moi*, durere abdominală | Greață, vărsături, constipație, flatulență, distensie abdominală, disconfort abdominal, dispepsie, steatoree** | Modificări de culoare a materiilor fecale* | Insuficiență pancreatică exocrină, pancreatită                             |
| <i>Tulburări hepatobiliare</i>                                  | Litiază biliară                        | Dilatație biliară*                                                                                             |                                            | Colecistită, colangită                                                     |
| <i>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</i>  |                                        | Durere musculoscheletică**, mialgie**                                                                          |                                            |                                                                            |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>           |                                        | Alopecie, hipotricoză*                                                                                         |                                            |                                                                            |
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> |                                        | Astenie, fatigabilitate, reacții la locul injectării (durere, masă, indurație, nodul, prurit)                  |                                            | Abces la locul injectării                                                  |

|                                 |  |                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                          |  |
|---------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <i>Investigații diagnostice</i> |  | ALAT crescută*,<br>ASAT anormală*,<br>ALAT anormală*,<br>bilirubinemie crescută*,<br>hiperglicemie*,<br>hemoglobină glicozilată crescută*,<br>scădere ponderală,<br>scădere a enzimelor pancreatice** | ASAT crescută*,<br>fosfatază alcalină serică crescută*,<br>bilirubinemie anormală*,<br>sodiemie scăzută* |  |
|---------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

\* 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 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 la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,

București 011478-RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](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.

#### Mecanism de acțiune

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. Lanreotida scade concentrația prolactinei la pacienții cu acromegalie tratați timp îndelungat.

La pacienții cu acromegalie, lanreotida poate determina o reducere a volumului țesutului tumoral.

Într-un studiu deschis necontrolat, a fost administrată lanreotida 120 mg la fiecare 28 de zile timp de 48 de săptămâni la 90 de pacienți cu acromegalie netratați anterior, diagnosticați cu macroadenom hipofizar. În timp

ce rata de răspuns nu a atins semnificație statistică, a fost observată o reducere a volumului tumorii de  $\geq 20\%$  la 56/89 (63%, 95% CI: 52% - 73%) dintre pacienți în săptămâna 48.

În săptămâna 48, procentul mediu de reducere a volumului tumorii a fost de 26,8%.

La săptămâna 48, 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 clară a simptomelor de acromegalie, cum sunt cefalee (38,7%), oboseală (56,5%), transpirație în exces (66,1%), artralgie (59,7%) și edemul țesuturilor moi (66,1%).

Atât reducerea precoce, cât și susținută a volumului tumorii, precum și a nivelurilor de GH și IGF-1 au fost observate începând cu săptămâna 12 și menținute timp de 48 de săptămâni.

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  $\leq 2\%$  (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  $> 2\% - \leq 10\%$ ). 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  $> 10\% - \leq 20\%$ ) și pe cei care prezentau carcinoame neuroendocrine GEP G3 (indice Ki67  $> 20\%$ ).

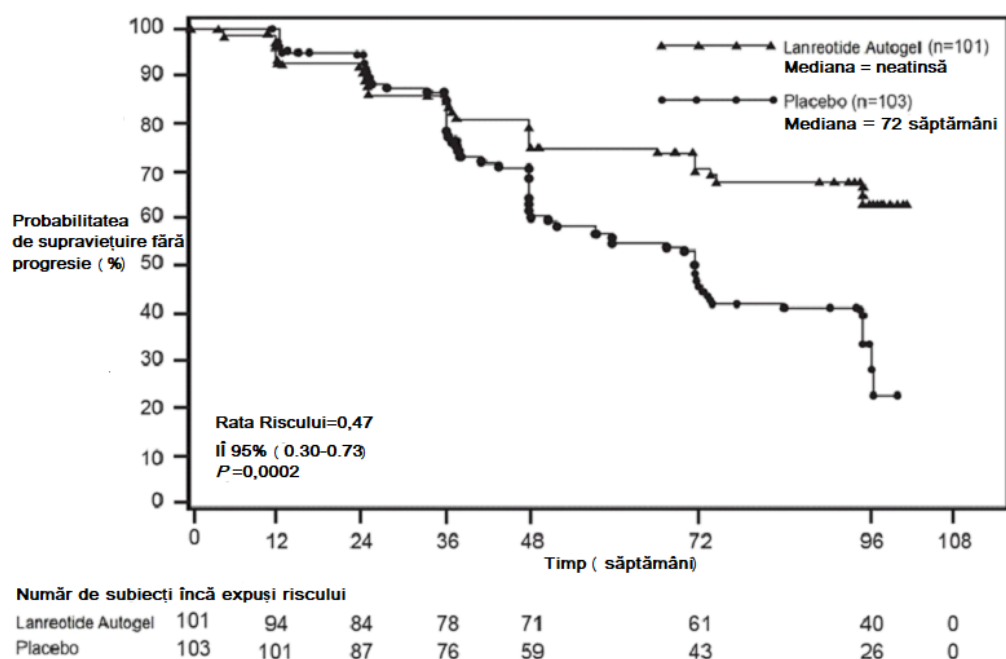
În total, 52,5% dintre pacienți au avut o încărcare tumorală hepatică  $\leq 10\%$ , 14,5% au avut o încărcare tumorală hepatică  $> 10\%$  și  $\leq 25\%$  și 33% au avut o încărcare tumorală hepatică  $> 25\%$ .

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.

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

| Supraviețuirea mediană în absența progresiei bolii (săptămâni) |                                       | Rata riscului (ÎI95%) | Reducerea riscului de progresie deces | devaloare p |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|-------------|
| Lanreotidă (n=101)                                             | Placebo (n=103)                       |                       |                                       |             |
| > 96 săptămâni                                                 | 72,00 săptămâni (ÎI 95% 48.57, 96.00) | 0,470 (0,304, 0,729)  | 53%                                   | 0,0002      |

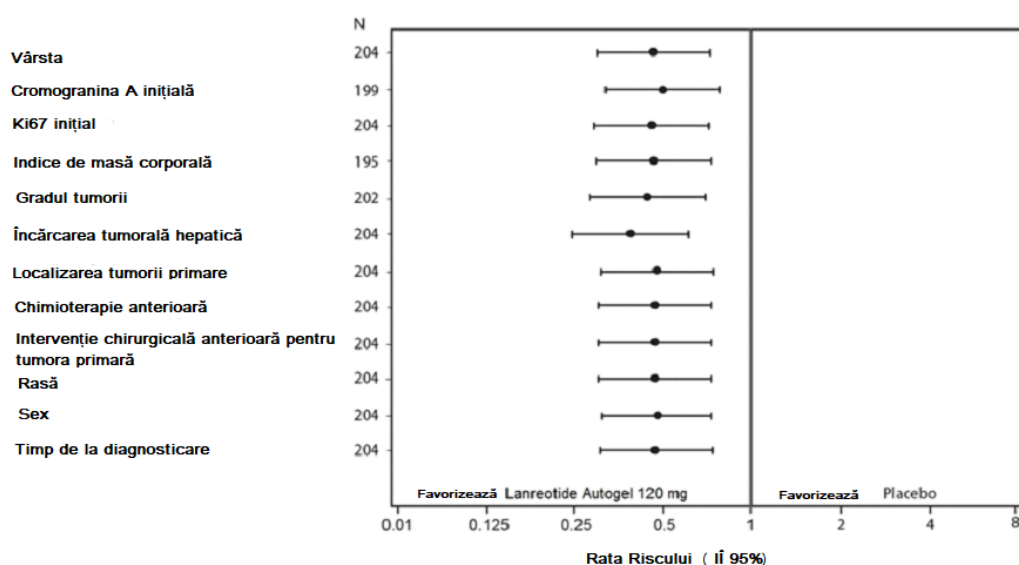
**Figura 1: Curbele de supraviețuire fără progresia bolii Kaplan-Meier**



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**



Notă: toate RR reprezintă riscul relativ pentru Lanreotide Autogel față de placebo. Rezultatele pentru covariabile sunt derivate din modele Cox Ph separate cu durată pentru tratament, progresie la momentul inițial, terapia anterioară la momentul inițial și durata etichetată pe axa verticală.

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 neuroganglioblastomului 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.

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 nesemnificativ din punct de vedere clinic.

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

Lanreotida nu a fost teratogenă la șobolan și iepure. Toxicitatea embrionară/fetală a fost observată la șobolan (creșterea pierderii pre-implantare) și la iepure (creșterea pierderii post-implantare).

Studiile de reproducere la femele de șobolan gestante cărora li sa administrat 30 mg/kg prin injecție subcutanată la fiecare 2 săptămâni (de cinci ori doza umană, pe baza comparațiilor cu suprafața corporală) au dus la scăderea supraviețuirii embrionului/fătului. Studiile efectuate la femele de iepure gestante cărora li s-au administrat injecții subcutanate de 0,45 mg/kg/zi (de două ori expunerile terapeutice umane la doza maximă recomandată de 120 mg, pe baza comparațiilor suprafeței corporale relative) arată scăderea supraviețuirii fetale și creșterea anomaliilor scheletului/țesutului moale fetal.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

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

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

Termen de valabilitate în uz: După deschiderea plicului protector laminat, 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.

Odată scos din frigider, medicamentul rămas în plicul sigilat poate fi repus în frigider (numărul de dați când este scos din frigider nu trebuie să depășească trei ori) pentru a fi păstrat în continuare și utilizat ulterior, cu condiția să nu fi fost păstrat mai mult de 72 de ore în total la temperaturi sub 30°C.

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

Soluția injectabilă este umplută într-un corp de seringă din polipropilenă de 0,5 ml, prevăzut cu ac fix și capac de protecție pentru vârful din PEJD, cu vârful pistonului din cauciuc clorobutilic de culoare gri. Seringa preumplută conține un piston și un dispozitiv de siguranță pentru ac. Fiecare seringă preumplută este plasată într-o tavă de plastic și ambalată într-un plic laminat și într-o cutie de carton.

Fiecare seringă preumplută gata pentru utilizare este plasată într-o tavă de plastic și sigilată într-o pungă de aluminiu și o cutie de carton.

Mărimi de ambalaj:

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

Cutie cu 3 plicuri, fiecare conținând 1 seringă preumplută de 0,5 ml și un ac (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.

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

A nu se utiliza dacă punga laminată este deteriorată sau deschisă.

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

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

ZENTIVA, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10

Republica Cehă

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

15851/2025/01-02

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

Data primei autorizări: Februarie 2025

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2025