

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SOMATULINA 30 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 30 mg de lanreotida base, presentada como acetato de lanreotida.

Una vez reconstituida con el disolvente, cada ml de la suspensión contiene 15 mg de lanreotida base en forma de acetato de lanreotida.

Cada vial contiene 2,64 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada.

Polvo: liofilizado prácticamente blanco con la presencia de burbujas en la parte superior.

Disolvente: solución clara incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de pacientes con acromegalia en los que el tratamiento convencional es inadecuado o ineficaz.
- Tratamiento de los síntomas clínicos asociados a los tumores neuroendocrinos (tumores carcinoides, VIPomas, gastrinomas, glucagonomas, insulinomas).
- Tratamiento de adenomas hipofisarios productores de tirotropina responsables de hipertiroidismo en los casos donde esté contraindicada la cirugía y/o tras el fracaso de los tratamientos habituales (cirugía y radioterapia).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Tratamiento de la acromegalia:

La frecuencia de las administraciones de la forma de liberación prolongada se puede fijar inicialmente en una inyección intramuscular cada 14 días. En caso de respuesta insuficiente, juzgada por las tasas de hormona del crecimiento y de IGF-1 determinadas antes de la siguiente inyección, esta frecuencia se puede aumentar a una inyección cada 10 días.

Si el paciente se encuentra a la espera de recibir cirugía, la pauta será de una inyección cada 10 días.

Tratamiento de los síntomas clínicos de los tumores neuroendocrinos:

La frecuencia de las administraciones de la forma de liberación prolongada se puede fijar inicialmente en una inyección intramuscular cada 14 días. Las administraciones posteriores pueden realizarse cada 7 - 14 días según sea la respuesta sintomática del paciente.

Tratamiento de los adenomas tirotrópicos primarios:

La frecuencia de las administraciones de la forma de liberación prolongada se puede fijar inicialmente en una inyección intramuscular cada 14 días. En caso de una respuesta insuficiente, juzgada por los niveles de hormona tiroidea y TSH, esta frecuencia se puede aumentar a una inyección cada 10 días.

Insuficiencia renal y/o hepática:

En pacientes con alteraciones de la función renal o hepática no es necesario un ajuste de dosis debido a la amplia ventana terapéutica de la lanreotida (ver sección 5.2).

Tratamiento en ancianos:

En pacientes ancianos no es necesario un ajuste de dosis debido a la amplia ventana terapéutica de la lanreotida (ver sección 5.2).

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de SOMATULINA en niños y adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Forma de administración

SOMATULINA 30 mg se inyecta por vía intramuscular en el cuadrante superior externo de la nalga. El lugar de la inyección intramuscular debe alternar entre los lados izquierdo y derecho.

Para consultar las instrucciones de disolución del producto antes de su administración, instrucciones de uso, manipulación y eliminación del producto, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la somatostatina o péptidos relacionados o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La lanreotida puede reducir la motilidad de la vesícula biliar, lo que facilita la formación de cálculos biliares, por tanto, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes de la instauración del tratamiento y posteriormente de forma periódica.

Ha habido informes posteriores a la comercialización de cálculos biliares que han resultado en complicaciones, como colecistitis, colangitis y pancreatitis, que han requerido colecistectomía en pacientes que toman lanreotida. Ante la sospecha de complicaciones de colelitiasis, debe suspenderse la lanreotida y tratarse adecuadamente.

Estudios farmacológicos en animales y en humanos muestran que la lanreotida, como la somatostatina y sus análogos, inhibe la secreción de insulina y glucagón. Por lo tanto, los pacientes tratados con SOMATULINA pueden experimentar hipoglicemia o hiperglicemia. Deben monitorizarse los niveles de glucosa en sangre cuando se inicia el tratamiento con lanreotida o cuando se modifica la dosis, así como ajustar convenientemente cualquier tratamiento antidiabético.

Se han observado ligeras disminuciones en las hormonas tiroideas durante el tratamiento con lanreotida en pacientes acromegálicos, aunque el hipotiroidismo clínico es raro. Se recomienda realizar pruebas de la función tiroidea cuando estén clínicamente indicadas.

En pacientes sin patología cardíaca subyacente, el uso de lanreotida puede provocar una disminución de la frecuencia cardíaca sin alcanzar necesariamente el umbral de bradicardia. En pacientes con alteraciones cardíacas anteriores al inicio del tratamiento con lanreotida, puede aparecer bradicardia sinusal. Se

recomienda actuar con precaución cuando se inicie el tratamiento con lanreotida en pacientes con bradicardia (ver sección 4.5).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los efectos farmacológicos gastrointestinales de lanreotida pueden reducir la absorción intestinal de medicamentos que se administren conjuntamente, incluyendo la ciclosporina. La administración concomitante de ciclosporina con lanreotida puede disminuir la biodisponibilidad relativa de la ciclosporina, y por tanto puede ser necesario el ajuste de la dosis de ciclosporina para mantener niveles terapéuticos.

Debido a la moderada unión de lanreotida con las proteínas séricas, las interacciones con medicamentos con una unión elevada a proteínas plasmáticas son poco probables.

Datos publicados limitados indican que la administración concomitante de análogos de somatostatina y bromocriptina puede incrementar la disponibilidad de la bromocriptina.

La administración concomitante de medicamentos que inducen bradicardia (por ejemplo betabloqueantes) puede tener un efecto aditivo en la ligera reducción de la frecuencia cardiaca asociada a lanreotida, por lo que puede ser necesario un ajuste de dosis de este tipo de medicación concomitante.

Los limitados datos publicados disponibles indican que los análogos de somatostatina pueden disminuir el aclaramiento metabólico de compuestos que se sabe que se metabolizan mediante las enzimas del citocromo P450, lo que puede ser debido a la supresión de la hormona del crecimiento. Puesto que no puede excluirse que la lanreotida pueda tener este efecto, deben usarse con precaución otros medicamentos que se metabolicen principalmente por el CYP3A4 y que tengan un índice terapéutico bajo (p.ej. quinidina, terfenadina).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Datos no clínicos:

Los estudios en animales no muestran ninguna evidencia de efectos teratógenos asociados a lanreotida durante la organogénesis.

Datos clínicos:

Datos de un número limitado de embarazos expuestos no indican efectos adversos de lanreotida en el embarazo o sobre la salud del feto/recién nacido. Actualmente, no se dispone de más datos epidemiológicos relevantes.

Puesto que los estudios en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, sólo debe administrarse lanreotida a mujeres embarazadas si es clínicamente necesario.

Lactancia:

No se conoce si este medicamento se excreta en leche materna.

Puesto que muchos medicamentos se excretan en leche materna, se debe tener cuidado cuando la lanreotida se administre durante la lactancia.

Fertilidad:

Se observó una reducción de la fertilidad en ratas hembras debido a la inhibición de la secreción de la GH a dosis mucho mayores de las alcanzadas en humanos a dosis terapéuticas.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque no se ha establecido ningún efecto en la capacidad de conducir y utilizar máquinas, se han notificado mareos con SOMATULINA 30mg. Si un paciente presenta mareos, no debería conducir ni utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas por pacientes con acromegalia y con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEs-GEP) tratados con lanreotida en ensayos clínicos se encuentran listados bajo el correspondiente grupo sistémico de acuerdo con la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas esperadas más frecuentes tras el tratamiento con lanreotida son las alteraciones gastrointestinales (las más comúnmente notificadas son diarrea y dolor abdominal, normalmente leve o moderado y transitorio), coleditiasis (a menudo asintomática) y reacciones en el lugar de inyección (dolor, nódulos e induración).

El perfil de reacciones adversas es similar en todas las indicaciones.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Experiencia sobre seguridad post-comercialización (frecuencia no conocida)
Exploraciones complementarias		Aumento de la ALAT*, ASAT anormal*, ALAT anormal*, aumento de bilirrubina en sangre*, aumento de glucosa en sangre*, aumento de hemoglobina glicosilada*, pérdida de peso, disminución de los enzimas pancreáticos**	Aumento de la ASAT*, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre*, bilirrubina en sangre anormal*, disminución del sodio en sangre*	
Trastornos cardiacos		Bradicardia sinusal*		
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, cefalea, somnolencia**		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, heces blandas*, dolor abdominal	Nauseas, vómitos, estreñimiento, flatulencias, distensión abdominal, molestias abdominales*, dispepsia, esteatorrea**	Heces descoloridas*	Pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, hipotricosis*		
Trastornos del metabolismo y de la		Hipoglucemia, disminución del		

nutrición		apetito**, hiperglucemia, diabetes mellitus		
Trastornos vasculares			Sofocos*	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia, fatiga, reacciones en el lugar de inyección (dolor, masas, induraciones, nódulos, prurito)		
Trastornos hepatobiliares	Colelitiasis	Dilatación biliar*		Colecistitis, colangitis
Trastornos psiquiátricos			Insomnio*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético**, mialgia**		
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas (incluyendo angioedema, anafilaxis, hipersensibilidad)
Infecciones e infestaciones				Absceso en el sitio de inyección

* Sobre la base de un grupo de estudios en pacientes acromegálicos

** Sobre la base de un grupo de estudios realizados en pacientes con TNEs-GEP

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis, está indicado el tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la hormona del crecimiento. Código ATC: H01C B03

Lanreotida es un octapéptido análogo de la somatostatina natural. Como la somatostatina, la lanreotida es un péptido que inhibe un gran número de mecanismos endocrinos, neuroendocrinos, exocrinos y paracrinos. Presenta una elevada afinidad por los receptores de la somatostatina humana (SSTR) 2 y 5 y menos afinidad por los SSTR 1, 3 y 4. Se considera que la actividad en los SSTR 2 y 5 es el principal mecanismo responsable de la inhibición de la GH.

Lanreotida, como la somatostatina, muestra una acción antisecretora exocrina general. Inhibe la secreción basal de motilina, del péptido inhibidor gástrico y del polipéptido pancreático, pero no tiene efectos significativos sobre la secreción en ayunas de secretina o gastrina. La lanreotida inhibe notablemente los aumentos de flujo sanguíneo de la arteria mesentérica superior y el flujo sanguíneo venoso portal inducidos por las comidas. La lanreotida disminuye de manera significativa la secreción del yeyuno estimulada por la

prostaglandina E-1, de agua, sodio, potasio y cloro. También reduce los niveles de prolactina en los pacientes acromegálicos con tratamiento prolongado.

Lanreotida es claramente más activa que la somatostatina natural y muestra una duración de la acción mucho más larga.

En cuanto a los tumores neuroendocrinos, la actividad inhibidora de la lanreotida sobre la secreción intestinal exocrina y las hormonas digestivas permiten que este péptido se pueda usar para el tratamiento sintomático de dichos tumores, especialmente los carcinoides.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos intrínsecos de la lanreotida tras su administración intravenosa a voluntarios sanos indican una distribución extravascular limitada, con un volumen de distribución de 16,1 l en el estado estacionario. El aclaramiento total fue de 23,7 l/h, la vida media terminal fue de 1,14 horas y el tiempo medio de residencia fue de 0,68 horas.

En estudios que evaluaban la excreción, menos del 5% de la lanreotida se excretó en orina y menos del 0,5% se recuperó inalterado en heces, lo que indica algún tipo de excreción biliar.

El perfil plasmático de una dosis única de SOMATULINA 30mg administrada por vía intramuscular en voluntarios sanos se caracteriza por una primera fase de liberación rápida, que se debe a la liberación del péptido asociado a la superficie de las micropartículas, seguida por una segunda fase de liberación y una fase de eliminación muy lenta inducida por la liberación prolongada de la sustancia activa capturada en las micropartículas que constituyen el medicamento.

Tras un pico de concentración sérica inicial de 8.5 ± 4.7 ng/ml obtenido entre 1 y 2 horas tras la administración del fármaco, los niveles séricos disminuyen durante 1-3 días y entonces aumentan desde el día 3-5 hasta el 14-21, mostrando una *pseudo-meseta*, con la mayoría de los niveles séricos alrededor de 1 ng/ml durante este periodo de tiempo.

Este comportamiento de liberación prolongada viene descrito por un tiempo medio de residencia de 15.0 ± 1.6 días y una vida media de 5.0 ± 2.3 días.

En el paciente acromegálico, el perfil farmacocinético tras la administración de una dosis única de SOMATULINA 30 mg es comparable al que se observa en el hombre sano.

El perfil farmacocinético tras la administración de dosis repetidas también se ha estudiado en pacientes acromegálicos. Los niveles de estado estacionario se obtienen tras la cuarta dosis consecutiva, presentando un pico de 10.9 ± 4.4 ng/ml unas 2 horas después de la administración y después una pseudo-meseta, seguida por una cinética de primer orden. Los valores mínimos medios y las concentraciones séricas medias en el estado estacionario son de 2.2 ± 0.7 y 2.8 ± 0.8 ng/ml respectivamente y no se observa acumulación relevante ($Rac=2.2$).

Insuficiencia renal/hepática:

Los sujetos con insuficiencia renal grave muestran una disminución de aproximadamente 2 veces el aclaramiento sérico total de lanreotida, con el consecuente aumento en la vida media y el AUC. En sujetos con un daño renal moderado a grave se ha observado una reducción del aclaramiento (30%). El volumen de distribución y el tiempo medio de residencia aumentan en sujetos con cualquier grado de insuficiencia hepática.

No es necesario modificar la dosis de inicio en pacientes con daño renal o hepático, ya que se espera que las concentraciones séricas de lanreotida en estas poblaciones estén dentro del rango de concentración bien tolerada en sujetos sanos.

Ancianos:

Los pacientes ancianos muestran un incremento en la vida media y el tiempo medio de residencia en relación con sujetos jóvenes sanos. No es necesario modificar la dosis de inicio en los pacientes ancianos, ya que se espera que las concentraciones séricas de lanreotida en esta población estén dentro del rango de concentración bien tolerada en sujetos sanos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los ensayos carcinogénicos realizados en ratas y ratones, no se observaron cambios neoplásicos sistémicos a dosis mucho mayores que las alcanzadas en humanos a dosis terapéuticas. Se observó un aumento en la incidencia de tumores subcutáneos en el lugar de inyección, probablemente debido al incremento en la frecuencia de dosis en los animales (diario) comparada con la dosis mensual en humanos, por lo que no debería ser clínicamente relevante.

En las baterías de ensayos in vitro e in vivo que se realizaron con lanreotida, ésta no mostró ningún potencial genotóxico.

La reabsorción de las micropartículas se completa en 45-60 días.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Vial del polvo para suspensión:

Copolimero lactido-glicolido,

Copolimero lactico-glicolico,

Manitol (E421),

Carmelosa de sodio (E466),

Polisorbato 80 (E 433).

Ampolla de disolvente:

Manitol (E421),

Agua para inyección.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Después de la reconstitución, la suspensión debe utilizarse inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C a 8°C) en el envase original.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Polvo en un vial (de vidrio tipo I), con tapón de goma (de bromobutilo) y capuchón (de aluminio) y 2 ml de disolvente en una ampolla (de vidrio tipo I).

Caja que contiene 1 vial, 1 ampolla, 1 jeringa y 2 agujas.


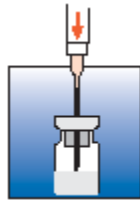

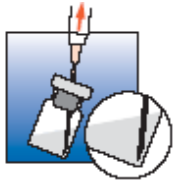
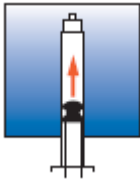
6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

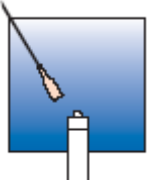

La caja con la SOMATULINA 30mg se debe sacar de la nevera 30 minutos antes de su uso.

La reconstitución del polvo con el disolvente se debe realizar inmediatamente antes de la inyección, agitando el vial mediante movimientos giratorios, de forma suave, sin invertirlo, hasta obtener una suspensión homogénea de aspecto lechoso.

No utilizar el kit de inyección si está dañado o abierto.

Utilice siempre las dos agujas: una para reconstituir la suspensión y cargar la jeringa y otra para inyectar la medicación al paciente.

1 – PREPARACIÓN DEL PACIENTE		
	El paciente debe estar en posición prona, con la piel de la nalga desinfectada.	
2 – PREPARACIÓN DE LA INYECCIÓN		
	Enroscar una de las agujas en la jeringa (no retirar aún la protección de la aguja).	
	Romper la ampolla de disolvente.	
	Quitar la protección de la aguja y aspirar todo el disolvente de la ampolla en la jeringa.	
	Quitar el tapón de protección del vial que contiene el polvo. Insertar la aguja a través del tapón de goma del vial e inyectar el disolvente lentamente de forma que, si es posible, lave toda la parte superior del vial.	
	No retirar la jeringa del vial, sino mantener la aguja por encima del nivel del líquido mientras se reconstituye la suspensión para inyección lechosa y homogénea, haciendo girar el vial suavemente entre los dedos sin invertirlo . Alerta: ¡No realizar la mezcla cargando y vaciando repetidamente la jeringa!	
	Aspirar toda la suspensión en la jeringa.	
	Quitar la primera aguja de la jeringa y eliminar el aire si es necesario.	

	<p>Colocar la segunda aguja en la jeringa e inyectar la suspensión al paciente inmediatamente.</p> <p>No mezclar con otros medicamentos.</p>	
<p>3 – INYECCIÓN</p>		
	<p>La inyección se debe administrar por vía intramuscular en el músculo glúteo. Inyectar el contenido de la jeringa de forma rápida e inmediata. Alternar el lugar de inyección entre el lado izquierdo y el derecho de una inyección a otra.</p>	
<p>4 – DESPUÉS DE USAR</p>		
	<p>Desechar las agujas y todo el material utilizado en el contenedor designado para objetos punzantes. Para un solo uso. Cualquier resto de suspensión no utilizada debe desecharse.</p>	

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

IPSEN PHARMA, S.A.

Torre Realia, Plaza de Europa, 41-43
08908 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60.914

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 5.03.1996
Fecha de la última renovación: 31.07.2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2019