

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lanreotida Zentiva 60 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG
Lanreotida Zentiva 90 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG
Lanreotida Zentiva 120 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lanreotida 60 mg, 90 mg y 120 mg (en forma de acetato de lanreotida).
Cada jeringa precargada contiene una solución sobresaturada de acetato de lanreotida que corresponde a 0,246 mg de lanreotida base / mg de solución, que equivale a una dosis de 60 mg, 90 mg y 120 mg de lanreotida, respectivamente.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.
Formulación semisólida de color blanco a amarillo pálido con un pH de 5,5 a 6,5.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Lanreotida Zentiva está indicada para:

- El tratamiento a largo plazo de individuos con acromegalia cuando los niveles circulantes de la Hormona de Crecimiento (GH) y/o el Factor de Crecimiento Insulinico Tipo I (IGF-I) permanecen anormales después de la cirugía y/o radioterapia o en aquellos pacientes que precisen tratamiento médico. El objetivo del tratamiento en la acromegalia es reducir los niveles de GH e IGF-1 y, cuando sea posible, normalizar estos valores.
- El alivio de los síntomas asociados con la acromegalia.
- El tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP-NETs) de grado 1 y un subgrupo de grado 2 (índice Ki67 hasta el 10%) de intestino medio, páncreas o de origen desconocido, excluyendo los de origen en el intestino posterior, en pacientes adultos con enfermedad irresecable localmente avanzada o metastásica (ver sección 5.1).
- El tratamiento de los síntomas asociados con los tumores neuroendocrinos (carcinoides).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Acromegalia

La dosis inicial recomendada es de 60 a 120 mg administrados cada 28 días.

Posteriormente, la dosis debe ser individualizada según la respuesta del paciente (valorada por la mejora de los síntomas y/o disminución de los niveles de GH y/o IGF-1).

Si no se obtiene la respuesta deseada, se puede aumentar la dosis.

La dosis puede incrementarse si los niveles de GH superan los 2,5 ng/ml.

Para niveles de GH entre 2,5 ng/ml y 1 ng/ml, se puede mantener la dosis si el nivel de IGF-1 ajustado por edad es normal.

Si se obtiene un control completo (basado en niveles de GH por debajo de 1 ng/ml, niveles normalizados de IGF-I y/o desaparición de los síntomas), se puede reducir la dosis.

Los pacientes bien controlados con un análogo de somatostatina pueden ser tratados con Lanreotida Zentiva 120 mg cada 42 o 56 días. Por ejemplo, los pacientes que están bien controlados con Lanreotida Zentiva 60 mg inyectados cada 28 días, pueden ser tratados con Lanreotida Zentiva 120 mg cada 56 días, y los pacientes que están bien controlados con Lanreotida Zentiva 90 mg inyectados cada 28 días, pueden ser tratados con Lanreotida Zentiva 120 mg cada 42 días.

Se debe realizar monitorización a largo plazo de los síntomas, y de los niveles de GH e IGF-1, en función de la clínica del paciente.

Tratamiento de los síntomas asociados a los tumores neuroendocrinos

La dosis inicial recomendada es de 60 a 120 mg administrados cada 28 días.

Posteriormente, la dosis debe ser individualizada según el grado de alivio sintomático obtenido.

La dosis máxima recomendada es de 120 mg de Lanreotida Zentiva cada 28 días.

Los pacientes bien controlados con un análogo de somatostatina pueden ser tratados con Lanreotida Zentiva 120 mg cada 42 o 56 días. Por ejemplo, los pacientes que están bien controlados con Lanreotida Zentiva 60 mg inyectados cada 28 días, pueden ser tratados con Lanreotida Zentiva 120 mg cada 56 días, y los pacientes que están bien controlados con Lanreotida Zentiva 90 mg inyectados cada 28 días, pueden ser tratados con Lanreotida Zentiva 120 mg cada 42 días. Se debe realizar una monitorización estrecha de los síntomas cuando se espacie el intervalo entre dosis.

Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos de grado 1 y un subgrupo de grado 2 (índice Ki67 hasta el 10%) del intestino medio, páncreas o de origen desconocido, excluyendo los de origen en el intestino posterior, en pacientes adultos con enfermedad irreseccable localmente avanzada o metastásica.

La dosis recomendada es una inyección de Lanreotida Zentiva 120 mg administrada cada 28 días. El tratamiento con Lanreotida Zentiva debe continuarse durante el tiempo que sea necesario para el control del tumor.

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).

Pacientes de edad avanzada

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

La seguridad y eficacia de Lanreotida Zentiva en niños y adolescentes no ha sido establecida.

Forma de administración

Lanreotida Zentiva se administra mediante inyección subcutánea profunda en el cuadrante superior externo de la nalga o en la parte superior externa del muslo.

Para los pacientes que reciben una dosis estable de Lanreotida Zentiva, y después de una formación adecuada, el producto puede ser administrado por el propio paciente o por una persona entrenada para ello. En caso de autoinyección, la inyección debe realizarse en la parte superior externa del muslo.

El profesional sanitario es el que debe tomar la decisión sobre si es adecuada la administración por parte del paciente o por una persona entrenada.

Independientemente del sitio de la inyección, la piel no debe doblarse y la aguja debe insertarse rápidamente en toda su longitud, de manera perpendicular a la piel.

El lugar de inyección debe alternarse entre el lado derecho y el izquierdo.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Colelitiasis y Complicaciones de la Colelitiasis

Lanreotida puede reducir la motilidad de la vesícula biliar y llevar a la formación de cálculos biliares. Por lo tanto, los pacientes pueden necesitar ser monitorizados periódicamente. Se recomienda durante el tratamiento prolongado, realizar antes del tratamiento y cada 6 meses, una ecografía de la vesícula biliar (ver sección 4.8).

Se han comunicado casos posteriores a la comercialización de cálculos biliares que resultaron en complicaciones, incluyendo colecistitis, colangitis y pancreatitis, que requirieron colecistectomía en pacientes tratados con lanreotida. Ante la sospecha de complicaciones de colelitiasis, se debe suspender la lanreotida y tratar la colelitiasis de manera correspondiente.

Hipotiroidismo

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

Bradicardia

En pacientes sin problemas cardíacos subyacentes, lanreotida puede provocar una disminución de la frecuencia cardíaca sin que necesariamente se alcance el umbral de bradicardia. En pacientes con trastornos cardíacos previos al tratamiento con lanreotida, puede presentarse bradicardia sinusal. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con lanreotida en pacientes con bradicardia (ver sección 4.5).

Función pancreática

Se ha observado insuficiencia pancreática exocrina (IPE) en algunos pacientes que reciben tratamiento con lanreotida para tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Los síntomas de la IPE pueden incluir esteatorrea, heces sueltas, distensión abdominal y pérdida de peso. Se debe considerar el cribado y tratamiento adecuado para la IPE según las pautas clínicas en los pacientes sintomáticos.

Monitorización del tumor pituitario

En pacientes con acromegalia, el uso de lanreotida no exime de la monitorización del volumen del tumor pituitario.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los efectos farmacológicos gastrointestinales de lanreotida pueden producir una reducción de 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 unión moderada de lanreotida con las proteínas séricas, es poco probable que haya interacciones con medicamentos con una unión elevada a proteínas plasmáticas.

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

Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y medicamentos antidiabéticos cuando se administre Lanreotida Zentiva simultáneamente:

Riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia: disminución de las necesidades de tratamiento antidiabético debido a la disminución o aumento de la secreción endógena de glucagón.

Se debe reforzar la monitorización de la glucemia y ajustar la posología del tratamiento antidiabético durante el tratamiento con lanreotida cuando sea necesario.

La administración concomitante de medicamentos que inducen bradicardia (por ejemplo, betabloqueantes) puede tener un efecto aditivo en la ligera reducción de la frecuencia cardíaca 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

Existe una cantidad limitada de datos (menos de 300 casos de embarazos) sobre el uso de lanreotida en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, pero no evidencia de efectos teratogénicos (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de lanreotida durante el embarazo.

Lactancia

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

No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/bebés. Lanreotida no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Se observó una reducción de la fertilidad en ratas hembras debida 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

La influencia de Lanreotida Zentiva sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Aunque no se ha establecido ningún efecto en la capacidad de conducir y utilizar máquinas, se han comunicado mareos con lanreotida (ver sección 4.8). Si un paciente presenta mareos, no debería conducir ni utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas por pacientes con acromegalia y 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 ($\geq 1/1.000$ 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), colelitiasis (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 ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Experiencia sobre seguridad postcomercialización (frecuencia no conocida)
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				Reacciones alérgicas (incluyendo angioedema, anafilaxis, hipersensibilidad)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		Hipoglucemia, disminución del apetito**, hiperglucemia, diabetes mellitus		
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Insomnio*	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareo, cefalea, somnolencia**		
<i>Trastornos cardiacos</i>		Bradicardia sinusal*		
<i>Trastornos vasculares</i>			Sofocos*	

<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea, heces blandas*, dolor abdominal	Náuseas, vómitos, estreñimiento, flatulencias, distensión abdominal, molestias abdominales*, dispepsia, esteatorrea**	Heces descoloridas*	Insuficiencia pancreática exocrina, pancreatitis
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Colelitiasis	Dilatación biliar*		Colecistitis, colangitis
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor musculoesquelético **, mialgia**		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Alopecia, hipotricosis*		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Astenia, fatiga, reacciones en el lugar de inyección (dolor, masas, induraciones, nódulos, prurito)		Abceso en el sitio de inyección
<i>Exploraciones complementarias</i>		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 las enzimas pancreáticas**	Aumento de la ASAT*, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre*, bilirrubina en sangre anormal*, disminución del sodio en sangre*	

* Sobre la base de un grupo de estudios realizados 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 las 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: hormonas hipotalámicas e hipofisarias y sus análogos; Somatostatina y análogos

Código ATC: H01C B03.

Mecanismo de acción

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. La lanreotida es más activa que la somatostatina natural y muestra una mayor duración de la acción.

Lanreotida, al igual que la somatostatina, exhibe una acción antisecretora exocrina general. Inhibe la secreción basal de motilina, del péptido inhibidor gástrico y del polipéptido pancreático, pero no tiene un efecto significativo sobre la secreción en ayunas de secretina o gastrina. Además, disminuye los niveles de cromogranina A en plasma y 5-HIAA (ácido 5-hidroxiindolacético) en orina en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroentero-pancreáticos (TNEs-GEP) y niveles elevados de estos marcadores tumorales. 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 reduce significativamente la secreción de agua, sodio, potasio y cloro del yeyuno estimulada por la prostaglandina E1. La lanreotida reduce los niveles de prolactina en pacientes acromegálicos tratados a largo plazo.

En pacientes acromegálicos, lanreotida puede provocar una reducción del volumen del tejido tumoral.

En un estudio abierto no controlado, se administraron 120 mg de lanreotida cada 28 días durante 48 semanas en 90 pacientes acromegálicos no tratados previamente y diagnosticados con macroadenoma hipofisario que no eran candidatos a cirugía o radioterapia.

Si bien la tasa de pacientes que respondieron no alcanzó significación estadística, se observó una reducción del volumen del tumor $\geq 20\%$ en 56/89 pacientes (63 %, IC 95%: 52%-73%) en la semana 48.

En la semana 48, el porcentaje de reducción promedio del volumen del tumor fue del 26,8%.

En la semana 48, los niveles de hormona del crecimiento (GH) estaban por debajo de 2,5 $\mu\text{g/L}$ en el 77,8% de los pacientes y los niveles de IGF-1 se normalizaron en el 50%. Se observaron niveles normalizados de IGF-1 combinados con niveles de GH inferiores a 2,5 $\mu\text{g/l}$ en el 43,5% de los pacientes.

La mayoría de los pacientes refirieron un claro alivio de los síntomas de la acromegalia como dolor de cabeza (38,7%), fatiga (56,5%), exceso de transpiración (66,1%), artralgia (59,7%) e hinchazón de los tejidos blandos (66,1%).

A partir de la semana 12, se observó una reducción tanto del volumen tumoral como de los niveles de GH e IGF-1 que se mantuvo durante las 48 semanas del estudio.

Para evaluar el efecto antiproliferativo de lanreotida, se llevó a cabo un ensayo de fase III con lanreotida de 96 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 120 mg de lanreotida cada 28 días (n=101) o placebo (n=103). La aleatorización se estratificó según la terapia previa al ingreso y la presencia/ausencia de progresión al inicio según lo evaluado por RECIST 1.0 (Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos) durante una fase de detección de 3 a 6 meses.

Los pacientes tenían enfermedad metastásica y/o localmente avanzada inoperable con tumores bien o moderadamente diferenciados confirmados histológicamente, localizados principalmente en el páncreas (44,6% de los pacientes), el intestino medio (35,8%), el intestino posterior (6,9%) o de otra ubicación primaria desconocida (12,7%).

El 69% de los pacientes con TNEs-GEP tenían tumores de grado 1 (G1), definido bien por un índice de proliferación Ki67 $\leq 2\%$ (50,5% del total de los pacientes) o un índice mitótico < 2 mitosis/10 HPF (18,5% del total de los pacientes) y un 30% de los pacientes con TNEs-GEP tenían tumores en el rango inferior del grado 2 (G2) (definido por un índice Ki67 $> 2\% - \leq 10\%$). En un 1% de los pacientes la información sobre el grado no estaba disponible. El estudio excluyó pacientes con TNEs-GEP G2 con un índice de proliferación celular superior (Ki67 $> 10\% - \leq 20\%$) y carcinomas neuroendocrinos GEP G3 (índice Ki67 $> 20\%$).

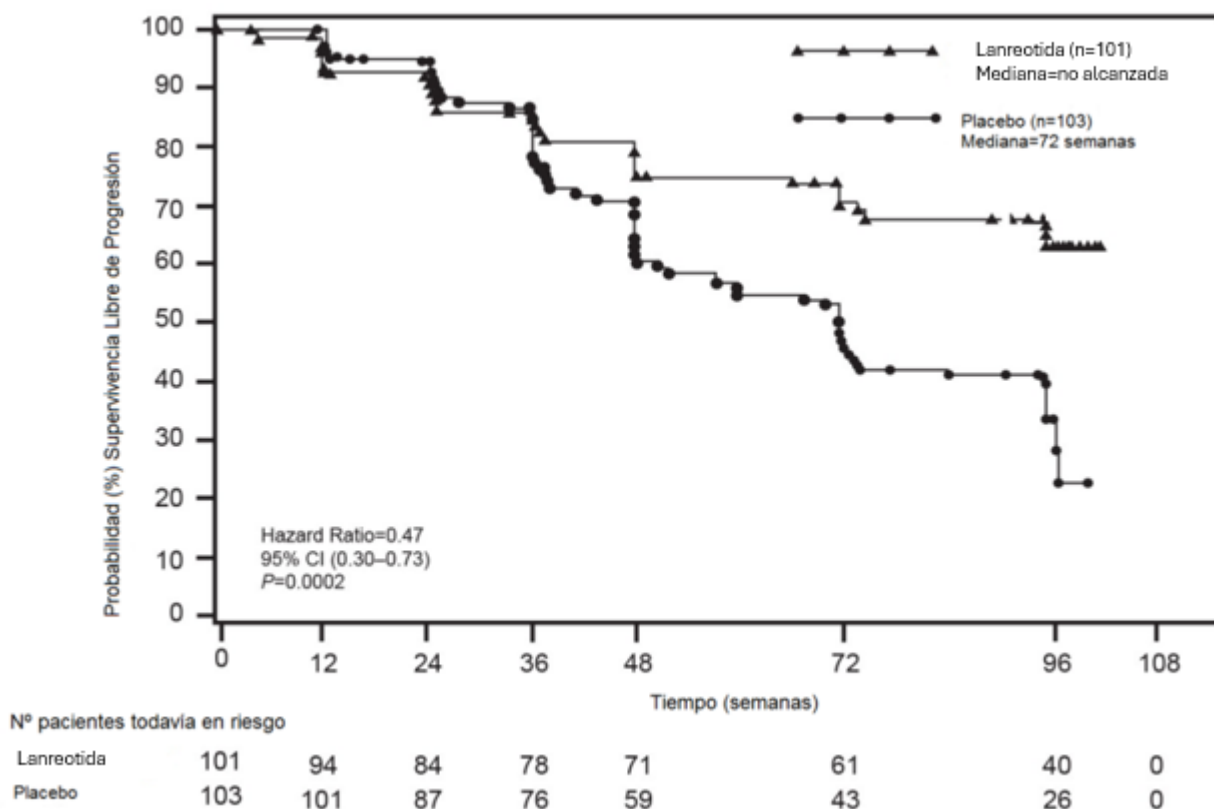
En conjunto, el 52,5% de los pacientes tuvieron una carga tumoral hepática $\leq 10\%$, el 14,5% tuvieron una carga tumoral hepática > 10 y $\leq 25\%$ y el 33% tuvieron una carga tumoral hepática $> 25\%$.

El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (SLP) medida como tiempo hasta la progresión de la enfermedad de acuerdo a criterios RECIST 1.0 o muerte dentro de las 96 semanas después de la primera administración del tratamiento. El análisis de la SLP se basó en la evaluación de la progresión radiológica realizada de una manera centralizada e independiente.

Tabla 1: Resultados de eficacia del estudio de fase III

Mediana de la supervivencia libre de progresión (en semanas)		Hazard Ratio (95% IC)	Reducción del riesgo de progresión o muerte	Valor p
Lanreotida (n=101)	Placebo (n=103)			
> 96 semanas	72 semanas (95% IC: 48,57; 96,00)	0,470 (0,304; 0,729)	53%	0,0002

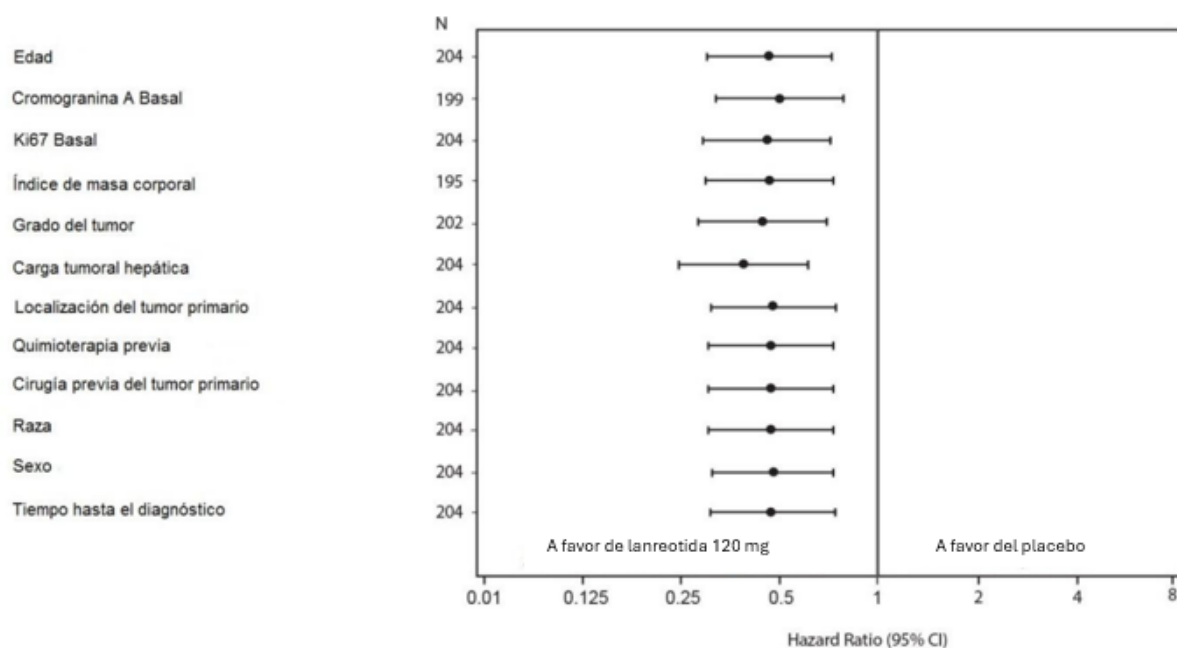
Figura 1: Curvas Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión



El efecto beneficioso de lanreotida en la reducción del riesgo de progresión o muerte fue consistente independientemente de la localización del tumor primario, la carga tumoral hepática, la quimioterapia previa, la línea basal de Ki67, el grado del tumor u otras características pre-especificadas como se muestra en la Figura 2.

Se observó un beneficio clínicamente relevante del tratamiento con lanreotida tanto en pacientes con tumores de páncreas, intestino medio y otro origen/origen desconocido como en la población global del estudio. El número limitado de pacientes con tumores del intestino posterior (14/204) contribuyó a la dificultad de interpretación de los resultados de este subgrupo. Los datos disponibles sugerirían que no habría beneficio en estos pacientes.

Figura 2 – Resultados del Análisis de Covariables de SLP mediante Modelo de Cox de Riesgos Proporcionales



Nota: Todos los HRs son los riesgos relativos para lanreotida vs placebo. Los resultados para las covariables derivan de modelos Cox PH separados con términos para el tratamiento, progresión basal, tratamiento previo de inicio, y el término etiquetado en el eje vertical.

El 45,6% (47/103) de los pacientes del grupo placebo pasaron a recibir tratamiento con lanreotida en la extensión abierta del estudio.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con lanreotida en los diferentes grupos de la población pediátrica en acromegalia y gigantismo pituitario (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica). La Agencia Europea de Medicamentos ha incluido los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (excluyendo neuroblastoma, neuroanglioblastoma, feocromocitoma) en la lista de exenciones de clase.

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.

Después de una inyección subcutánea profunda de lanreotida 60, 90 y 120 mg a voluntarios sanos, la concentración de lanreotida aumentó hasta alcanzar unas medias de concentración máxima en suero de 4,25; 8,39 y 6,79 ng/ml. Estos valores de C_{max} se alcanzaron durante el primer día, a las 8, 12 y 7 horas (valores medios) tras la administración. Desde el pico de niveles séricos las concentraciones de lanreotida disminuyen lentamente siguiendo una cinética de primer orden con una vida media de eliminación terminal de 23,3; 27,4 y 30,1 días respectivamente y 4 semanas tras la administración, los niveles medios de

lanreotida sérica eran de 0,9; 1,11 y 1,69 ng/ml, respectivamente. La biodisponibilidad absoluta es de 73,4; 69,0 y 78,4%.

Tras la administración subcutánea profunda de lanreotida 60, 90 y 120mg a pacientes acromegálicos, la concentración de lanreotida aumentó hasta alcanzar unas medias de concentración máxima en suero de 1,6; 3,5 y 3,1 ng/ml. Estos valores de C_{max} se alcanzaron durante el primer día, a las 6, 6 y 24 horas tras la administración. Desde el pico de niveles séricos las concentraciones de lanreotida disminuyen lentamente siguiendo una cinética de primer orden y 4 semanas tras la administración los niveles medios de lanreotida en suero fueron de 0,7; 1,0 y 1,4 ng/ml, respectivamente.

Los niveles séricos de lanreotida en equilibrio estacionario se alcanzaron, de media, tras 4 inyecciones cada 4 semanas. Tras la administración repetida cada 4 semanas, los valores medios de C_{max} en el equilibrio estacionario fueron 3,8; 5,7 y 7,7 ng/ml para 60, 90 y 120mg respectivamente, los valores medios de C_{min} obtenidos fueron 1,8; 2,5 y 3,8 ng/ml. El valle del índice de fluctuación oscila de forma moderada del 81 al 108%.

Se observaron perfiles farmacocinéticos de liberación lineal después de la administración subcutánea profunda de lanreotida 60, 90 y 120 mg en pacientes acromegálicos.

En un análisis farmacocinético poblacional en 290 pacientes con TNEs-GEP que recibieron 120 mg de lanreotida, se observó una liberación inicial rápida con valores medios de C_{max} de $7,49 \pm 7,58$ ng/ml alcanzados dentro del primer día después de una única inyección. Las concentraciones en el estado estacionario se alcanzaron después de 5 inyecciones de 120 mg de lanreotida cada 28 días y se mantuvieron hasta la última evaluación (hasta 96 semanas después de la primera inyección). En estado estacionario, los valores medios de C_{max} fueron $13,9 \pm 7,44$ ng/ml y los niveles séricos mínimos medios fueron $6,56 \pm 1,99$ ng/ml. La vida media terminal aparente fue de $49,8 \pm 28,0$ días.

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 se observó ningún efecto en el aclaramiento de la lanreotida en un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con TNEs-GEP que incluyó 165 con insuficiencia renal leve y moderada (106 y 59 respectivamente) tratados con lanreotida. No se han estudiado pacientes con TNEs-GEP con deterioro de la función renal grave. No se han estudiado pacientes con TNEs-GEP con insuficiencia hepática (según puntuación de ChildPugh).

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.

Pacientes de edad avanzada:

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 de edad avanzada, ya que se espera que las concentraciones séricas de lanreotida en esta población estén dentro del rango de concentración bien tolerada en sujetos sanos.

En un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con TNEs-GEP que incluyó 122 pacientes de 65 a 85 años, no se observó ningún efecto de la edad sobre el aclaramiento y el volumen de distribución de lanreotida.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

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.

Lanreotida no mostró ningún potencial genotóxico en las baterías de ensayos *in vivo* e *in vitro* realizadas.

Lanreotida no fue teratogénica en ratas y conejos. Se observó toxicidad embrionaria/fetal en ratas (aumento de la pérdida previa a la implantación) y en conejos (aumento de la pérdida posterior a la implantación). Los estudios de reproducción en ratas preñadas que recibieron 30 mg/kg por inyección subcutánea cada 2 semanas (cinco veces la dosis en humanos, según las comparaciones del área de superficie corporal) dieron como resultado una disminución de la supervivencia embrionaria/fetal. Los estudios en conejas preñadas que recibieron inyecciones subcutáneas de 0,45 mg/kg/día (dos veces la exposición terapéutica en humanos a la dosis máxima recomendada de 120 mg, según las comparaciones de la superficie corporal relativa) muestran una disminución de la supervivencia fetal y un aumento de anomalías del tejido blando/esquelético fetal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables

Ácido acético glacial (para ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

El producto se debe administrar inmediatamente una vez abierto el envoltorio laminado protector.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C - 8°C) en su envase original para protegerlo de la luz.

Una vez fuera de la nevera, el producto que queda en su sobre sellado puede devolverse a la nevera (el número de excursiones de temperatura no debe ser superior a tres) para su almacenamiento continuo y uso posterior, siempre que no haya estado almacenado durante más de un total de 72 horas por debajo de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Lanreotida Zentiva se suministra en una jeringa precargada con un cuerpo de polipropileno de 0,5 ml con una aguja fija y un capuchón de punta de LDPE, cubierto con un tapón de émbolo de caucho de clorobutilo gris. La jeringa precargada etiquetada está ensamblada con un émbolo y un dispositivo de seguridad de la aguja.

Cada jeringa precargada lista para usar va colocada en una bandeja de plástico y se envasa en un sobre laminado y una caja de cartón.

Tamaño de los envases:

Caja con una jeringa precargada de 0,5 ml y una aguja (1,2 mm x 20 mm).

Caja de tres sobres, cada uno con una jeringa precargada de 0,5 ml y una aguja (1,2 mm x 20 mm).

1 x 60 mg, 3 x 60 mg

1 x 90 mg, 3 x 90 mg

1 x 120 mg, 3 x 120 mg

Puede que no todos los tamaños de envases estén comercializados.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución para inyección se suministra en una jeringa precargada lista para su uso.

Para un uso único e inmediato tras la primera apertura.

Es importante que la inyección se realice exactamente de acuerdo con las instrucciones incluidas en el prospecto.

No usar si el sobrelaminado está dañado o abierto.

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

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

Dolní Měcholupy

102 37 Praga 10

República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lanreotida Zentiva 60 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG. 91.222

Lanreotida Zentiva 90 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG. 91.220

Lanreotida Zentiva 120 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG. 91.221

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

Agosto 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>