República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-5799-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 6 de Agosto de 2020

Referencia: EX-2019-11612665-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-11612665-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente y la modificación de las condiciones de conservación para la Especialidad Medicinal denominada SOMATULINE AUTOGEL / LANREOTIDA Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN PROLONGADA / LANREOTIDA (COMO ACETATO) 60 mg / 0,5 ml - 90 mg / 0,5 ml - 120 mg / 0,5 ml; aprobada por Certificado Nº 48110.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SOMATULINE AUTOGEL / LANREOTIDA Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN PROLONGADA / LANREOTIDA (COMO ACETATO) 60 mg / 0,5 ml - 90 mg / 0,5 ml - 120 mg / 0,5 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-33590783-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-33590600-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Autorízase para la Especialidad Medicinal antes mencionada la modificación de las condiciones de conservación que en lo sucesivo será: CONSÉRVESE EN SU ENVASE ORIGINAL DESDE 2° C HASTA 8° C. PROTEGER DE LA LUZ. NO CONGELAR. UNA VEZ FUERA DE LA HELADERA / REFRIGERADOR, EL PRODUCTO DENTRO DE SU BOLSA SELLADA PODRÁ SER DEVUELTO A LA HELADERA / REFRIGERADOR PARA USO POSTERIOR, SIEMPRE QUE SE HAYA ALMACENADO HASTA 24 HORAS A UNA TEMPERATURA INFERIOR A 40° C. EL NÚMERO TOTAL DE VARIACIONES DE TEMPERATURA NO DEBE EXCEDER DE TRES. DESPUÉS DE ABRIR EL PRODUCTO POR PRIMERA VEZ: UTILIZARLO INMEDIATAMENTE.

ARTICULO 3º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 48110, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2019-11612665-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.08.06 22:29:43 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.06 22:29:45 -03:00

PROSPECTO PARA INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Somatuline® Autogel®
Lanreótida 60 – 90 – 120 mg

Solución inyectable de liberación prolongada en jeringa prellenada
vía subcutánea profunda

VENTA BAJO RECETA Industria Francesa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.
Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico.
Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.
Utilice siempre SOMATULINE® como su médico le ha indicado.
Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.
CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Contenido del prospecto

1. Qué es SOMATULINE® y para qué se utiliza
2. Antes de usar SOMATULINE®
3. Cómo debo utilizar SOMATULINE®
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo debo conservar y mantener SOMATULINE®
6. Información adicional

1. ¿Qué es SOMATULINE® y para qué se utiliza?

Qué es Somatuline®

El principio activo de Somatuline® es lanreótida.
Es una formulación de liberación prolongada de lanreótida.

La sustancia activa, lanreótida, pertenece a un grupo de medicamentos llamados "inhibidores de la hormona de crecimiento". Es similar a otra sustancia (una hormona) llamada "somatostatina".
Lanreótida disminuye los niveles de hormonas en el cuerpo, tales como la hormona del crecimiento (GH) y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) e inhibe la liberación de algunas hormonas en el tracto gastrointestinal y las secreciones intestinales. Además, tiene efecto sobre algún tipo de tumores avanzados (llamados tumores neuroendócrinos) del intestino y del páncreas, deteniendo o retrasando su crecimiento.

Para qué se utiliza Somatuline®

- Tratamiento a largo plazo de la acromegalia (condición en la que el cuerpo produce demasiada hormona del crecimiento)
- Alivio de los síntomas asociados a acromegalia (como sentirse cansado, dolor de cabeza, sudoración, dolor en las articulaciones y manos y pies entumecidos)
- Alivio de los síntomas como sofocos y diarrea que a veces ocurren en pacientes con tumores neuroendócrinos (TNEs)

Farm. Valeria Villalba
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

- Tratamiento y control del crecimiento de algunos tumores avanzados del intestino y del páncreas, llamados tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos o TNEs-GEP. Se utiliza cuando estos tumores no pueden ser eliminados por medio de cirugía.

2. Antes de usar SOMATULINE®

No use Somatuline® si:

- usted es alérgico (hipersensible) a lanréotida, somatostatina o medicamentos de la misma familia (análogos de la somatostatina) o a algunos de los componentes (léase "Información Adicional / Composición de Somatuline®)

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar este medicamento:

- Lanreótida puede afectar sus niveles de azúcar en sangre. Su médico revisará sus niveles de azúcar en sangre
- Si es usted diabético, su médico podría ajustar su tratamiento antidiabético mientras esté recibiendo Somatuline®
- Lanreótida puede favorecer la formación de cálculos biliares (piedras en la vesícula), por lo que debe someterse a controles periódicos.
- Lanreótida puede disminuir ligeramente su función tiroidea, por lo tanto, su médico puede controlar sus niveles de hormonas tiorideas en sangre si está indicado.
- Si sufre de alteraciones cardíacas, ya que durante el tratamiento con lanreótida puede producirse bradicardia sinusal (disminución del ritmo cardiaco).
- Si presenta esteatorrea (presencia de grasa en las heces) durante el tratamiento, su médico podrá indicarle complementos de extractos pancreáticos.

Si presenta algo de lo descripto anteriormente, hable con su médico antes de usar Somatuline®.

Niños

La seguridad y eficacia del uso de Somatuline Autogel en niños y/o adolescentes no ha sido establecida.

Uso de otros medicamentos con Somatuline®

Algunos medicamentos pueden tener un efecto sobre la acción de otros medicamentos. Comunique a su médico si usted está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar algún otro medicamento.

Debe tener especial cuidado en caso de administración conjunta con:

- Ciclosporina (medicamento que reduce las reacciones inmunitarias, se suele usar después de un trasplante o en caso de enfermedad autoinmune).
- Un tratamiento antidiabético (insulina, glitazonas, repaglinida, sulfonilureas).
- Bromocriptina (agonista de la dopamina utilizada en el tratamiento de ciertos tipos de tumores del cerebro y enfermedad de Parkinson o para evitar la lactancia después del parto)
- Medicamentos que inducen bradicardia (medicamentos que disminuyen la frecuencia cardiaca como los betabloqueantes).
- Dado que el lanreótida podría reducir la eliminación metabólica de algunos medicamentos (terfenadina, quinidina), metabolizados por una enzima hepática: el Citocromo P450 3A4, su médico evaluará un posible ajuste de dosis.

Su médico decidirá si deben realizarse ajustes en la dosis de estos medicamentos.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Farm. Valeria Widmayer
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

IF-2020-33590609-APN-DERM#ANMAT

Página 23 de 103

Si está usted embarazada o en periodo de lactancia, cree que puede estar embarazada o si planea tener un bebé, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. Si es así, sólo se le debe administrar lanreótida si es realmente necesario.

Conducción de vehículos y uso de máquinas
No es probable que el tratamiento con Somatuline® afecte a su capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria, pero es posible que se puedan producir efectos adversos como mareos. Si los presenta, tenga cuidado cuando conduzca o utilice máquinas.

3. ¿Cómo debo utilizar SOMATULINE®?

Siempre siga exactamente las instrucciones indicadas por su médico para la administración de este medicamento. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

Qué cantidad se debe inyectar
Su médico le dirá qué dosis es la apropiada para usted.
Compruebe siempre el nombre y la concentración del medicamento en la etiqueta.

Antes de inyectarse
Lea las instrucciones de uso detalladas en este prospecto antes de inyectarse Somatuline®.

Modo de administración
Somatuline se debe administrar mediante inyección subcutánea profunda.
La inyección se debe administrar por un profesional de la salud o alguien instruido para ello o usted mismo después de la capacitación adecuada de un profesional de salud. Su médico deberá ser quien tome la decisión de autoadministrar el producto o de que éste sea administrado por otra persona instruida para ello.

Si la administración la realiza un profesional sanitario o alguien instruido para ello (familiar o amigo), la inyección se realizará en el cuadrante superior externo del glúteo (ver figura en "Instrucciones de Uso").
Si se lo inyecta usted mismo después de un entrenamiento adecuado, inyéctelo en la parte superior externa del muslo (ver figura en "Instrucciones de Uso").

Si usa más Somatuline® del que debe
Si usa más Somatuline® del que debe, consulte a su médico
Si se ha inyectado o si le han administrado Somatuline® de más, puede experimentar efectos adversos adicionales o más graves (ver "Posibles efectos adversos").

Si olvidó usar Somatuline®
Tan pronto como se dé cuenta de que ha olvidado una inyección, consulte con su médico y él decidirá el momento de la próxima inyección. No se autoinyecte inyecciones adicionales para compensar las inyecciones olvidadas, sin consultar con su médico

Si interrumpe el tratamiento con Somatuline®
Una interrupción de más de una dosis o la finalización prematura del tratamiento con Somatuline® puede afectar a la eficacia del tratamiento. Consulte su médico antes de interrumpir el tratamiento.

Si tiene otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Farm. Valeria Widmann
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

Al igual que todos los medicamentos, Somatuline® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico inmediatamente si usted nota alguno de los efectos adversos siguientes:
- Estar más sediento o estar más cansado de lo normal, y tener la boca seca. Estos pueden ser signos de que usted tiene niveles altos de azúcar en la sangre o de estar desarrollando diabetes
- Sentir hambre, temblores, aumento de la sudoración más de lo normal o sensación de confusión. Estos pueden ser signos de niveles bajos de azúcar en la sangre.

La frecuencia de estos efectos adversos es "frecuente", pueden afectar desde 1 de cada 100 personas a 1 de cada 10 personas.
Informe a su médico inmediatamente si usted nota que:
- Su cara se torna roja o hinchada o le aparecen manchas o una erupción
- Siente presión en su pecho, siente dificultad para respirar o sibilancias
- Se siente mareado, posiblemente como resultado de una caída de la tensión arterial.

Estos síntomas pueden ser el resultado de una reacción alérgica.
La frecuencia de estos efectos secundarios es desconocida; no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Otros efectos adversos
Comunique a su médico si usted experimenta cualquiera de los siguientes efectos adversos.
Los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales, problemas en la vesícula biliar y reacciones en el lugar de inyección. Los efectos adversos que se pueden producir con Somatuline® están listados a continuación de acuerdo con sus frecuencias.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- Diarrea, heces blandas, dolor abdominal
- Piedras en la vesícula, y otras alteraciones en la vesícula biliar. Usted puede tener síntomas como dolor intenso y repentino en el abdomen, fiebre alta, ictericia (coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos), escalofríos, pérdida del apetito, picazón en la piel.

Frecuentes (pueden afectar desde 1 de cada 100 personas hasta 1 de cada 10 personas)
- pérdida de peso
- falta de energía
- latidos del corazón lentos
- sentirse muy cansado
- disminución del apetito
- sentirse débil
- exceso de grasa en las heces
- sensación de mareo, tener dolor de cabeza
- pérdida del cabello o disminución del vello corporal
- dolor en los músculos, ligamentos, tendones y huesos
- reacciones en el lugar de inyección como dolor o endurecimiento de la piel
- Anomalías en los resultados analíticos del hígado y del páncreas y cambios en los niveles de azúcar en la sangre.
- náuseas, vómitos, estreñimiento, gases, estómago hinchado o molestias, indigestión
- dilatación biliar (agrandamiento de los conductos biliares entre el hígado y la vesícula biliar y el intestino). Usted puede tener síntomas como dolor de estómago, náuseas, ictericia y fiebre

Poco frecuentes (pueden afectar desde 1 de cada 1000 personas a 1 de cada 100 personas)

Farm. Valeria Widmann
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

- sofocos
- dificultad para dormir
- cambio en el color de las heces
- cambios en los resultados de los análisis de sangre de los niveles de sodio y de la fosfatasa alcalina

Frecuencia desconocida: la frecuencia no puede calcularse a partir de los datos disponibles
- Dolor repentino, agudo en la parte baja del estómago. Esto puede ser un signo de una inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Reacciones alérgicas.
-Colecistitis
-Absceso en el sitio de inyección

Dado que la lanreótida puede alterar sus niveles de azúcar en sangre, puede que su médico quiera controlar sus niveles de azúcar en sangre especialmente al inicio del tratamiento.
De forma similar, como se pueden producir alteraciones de la vesícula biliar con este tipo de medicamentos, puede que su médico desee controlar su vesícula biliar al inicio del tratamiento y de vez en cuando una vez iniciado el mismo.
Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso de los mencionados anteriormente.

5. ¿Cómo debo conservar y mantener Somatuline®?

Consérvese en su envase original en heladera/ refrigerador (2°C - 8°C). Proteger de la luz. No congelar.
Una vez fuera de la heladera/ refrigerador, el producto dentro de su bolsa sellada podrá ser devuelto a la heladera/ refrigerador para uso posterior, siempre que se haya almacenado hasta 24 horas a una temperatura inferior a 40 °C. El número total de variaciones de temperatura no debe exceder de tres. Después de abrir el producto por primera vez: utilizarlo inmediatamente.
No utilice este medicamento si el sobre protector está dañado o abierto.
Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.

6. Información adicional

Composición de Somatuline®
El **principio activo** es lanreótida (como acetato) 60 mg, 90 mg o 120 mg.
Los demás componentes son: ácido acético glacial (para ajuste de pH) y agua para inyección.

Aspecto de Somatuline® y contenido del envase
Somatuline® es una solución inyectable en una jeringa precargada lista para su uso, con un sistema automático de seguridad. Es una formulación semisólida de color blanco a amarillo pálido.
Cada jeringa precargada se envasa en un sobre laminado y una caja de cartón.
La caja contiene una jeringa de 0,5 ml con un sistema automático de seguridad y una aguja (1,2 mm x 20 mm).

Envases con 1 jeringa prellenada.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por: IPSEN PHARMA BIOTECH, Parc D'Activités du Plateau de Signes CD N° 402, 83870, Signes, Francia

sanofi -aventis Argentina S.A.
Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina Tel: (011) 4732 5000

Farm. Valeria Widmann
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

IF-2020-33599609-APN-DERM#ANMAT
Página 36 de 103

www.sanofi.com.ar
Bajo licencia de IPSEN Pharma SAS, París, Francia
Dirección Técnica: Javier Cirrincione, Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 48110.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.
Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

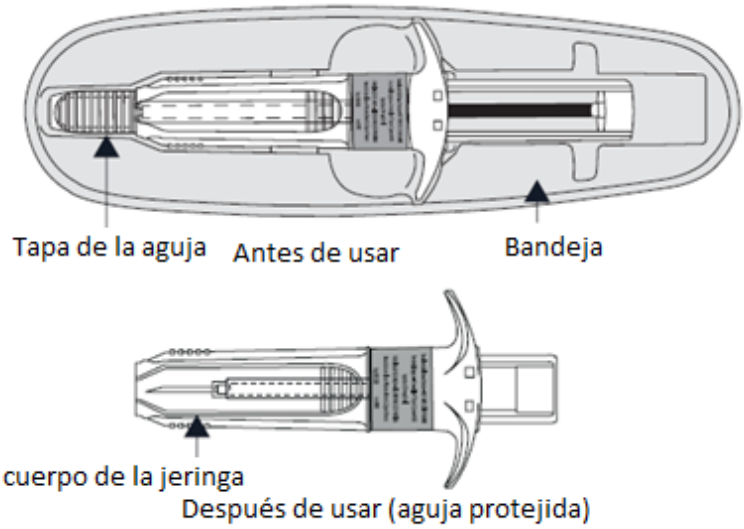
Sin T.A.C.C. Medicamento libre de gluten
Última revisión: Oct 2019 - AR

Farm. Valeria Villalba
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

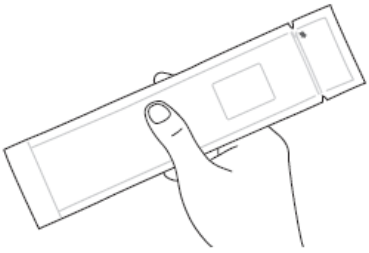
INSTRUCCIONES DE USO

POR FAVOR, LEA TODAS LAS INSTRUCCIONES DETENIDAMENTE ANTES DE COMENZAR A APLICAR LA INYECCIÓN.
La inyección es una inyección subcutánea profunda que requiere una técnica específica diferente a las inyecciones subcutáneas normales.

Somatuline Autogel se suministra en una jeringa prellenada lista para su uso con un sistema automático de seguridad. La aguja se retraerá automáticamente después de la administración total del producto, para evitar posibles lesiones.

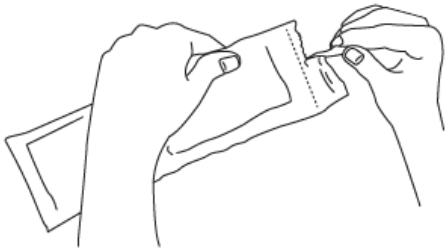


1. Retire Somatuline Autogel del refrigerador/heladera 30 minutos antes de su administración. La administración del producto frío podría causar dolor. Mantener el sobre laminado cerrado hasta el momento de aplicar la inyección.



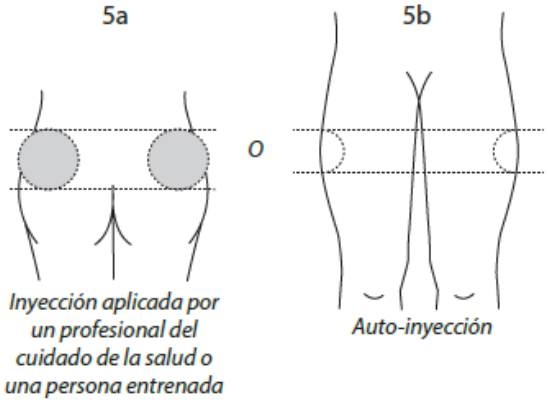
2. Atención: antes de abrir el sobre, compruebe que esté intacto y que el medicamento no haya vencido.
NO UTILIZAR SI EL MEDICAMENTO:
- SE HA CAÍDO O ESTA DAÑADA LA JERINGA PRECARGADA O SI EL SOBRE PARECE ESTAR DAÑADO.
- ESTÁ VENCIDO: LA FECHA DE VENCIMIENTO ESTA IMPRESA EN LA CAJA DE CARTÓN EXTERNA Y EN EL SOBRE.

IF-2020-33590609-APN-DERMA#ANMAT
Farm. Valeria Villalba
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada



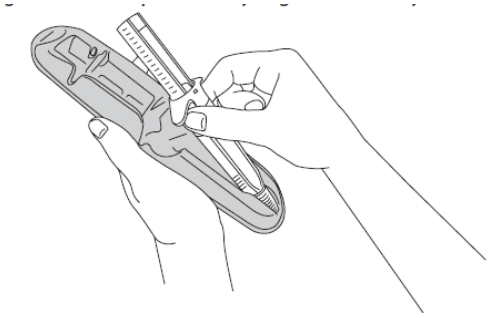
3. Lávese las manos con jabón y asegúrese de disponer de un área limpia para la preparación.

4. Abra el sobre en la línea punteada y saque la jeringa prellenada. El contenido de la jeringa prellenada es una fase semisólida con apariencia de gel, con características viscosas y un color que varía de blanco a amarillo pálido. La solución sobresaturada también puede contener micro burbujas que pueden aclarase durante la inyección. Estas diferencias son normales y no interfieren con la calidad del producto.
Después de abrir el sobre protector, el producto debe ser administrado inmediatamente.



5. Seleccione un sitio de inyección:
a. Si la inyección es aplicada por un profesional de salud o una persona capacitada: use el cuadrante superior externo del glúteo, o
b. Si la inyección es aplicada por usted: use la parte superior externa del muslo.

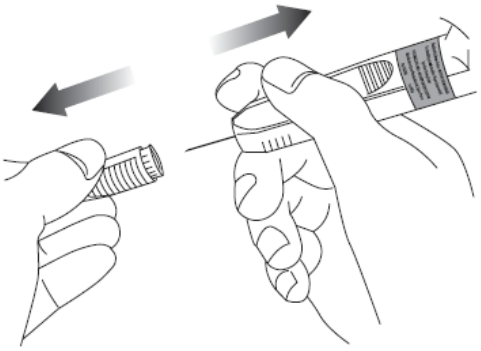
b. Alterne el sitio de la inyección entre el lado derecho y el lado izquierdo cada vez que reciba una inyección de Somatuline Autogel. Evite las áreas con lunares, cicatrices, piel enrojecida o irregular.



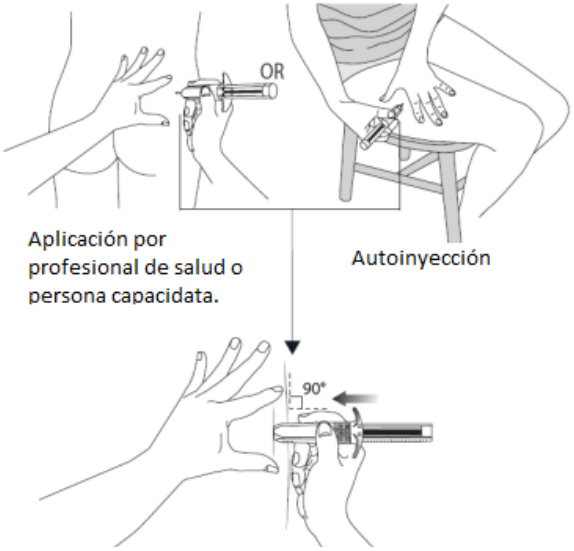
6. Desinfecte el sitio de la inyección.

7. Antes de la inyección, retirar la jeringa prellenada de la bandeja. Descartar la bandeja.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Co-Directora Técnica / Apoderada

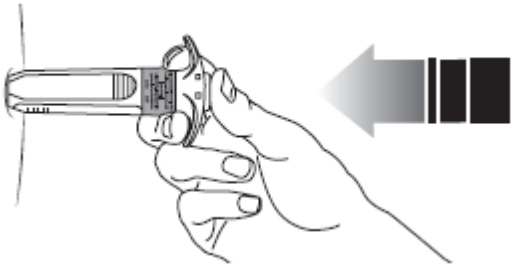


8. Retire la tapa de la aguja, tirando de ella y deséchela.



9. Aplanar el área de inyección con los dedos pulgares y el índice de la mano sin sostener la jeringa precargada para estirar la piel. No pellizque la piel. Use un movimiento fuerte y recto como un dardo para insertar rápidamente la aguja perpendicular a la piel (ángulo de 90 grados), hasta el final en la piel.
Es muy importante que inserte la aguja **completamente**. Usted no debe ver la aguja después de que haya sido insertada completamente.

No retroceder (no retirar).

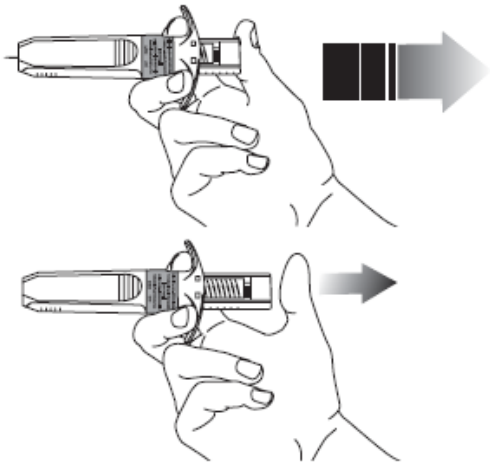


10. Suelte el sitio de inyección que estaba tirante. Presione el émbolo con una presión firme y constante. El medicamento es más denso y difícil de empujar de lo que podría esperar. Suelen ser necesarios 20 segundos. Inyectar toda la dosis y presionar más una vez para asegurar que el émbolo llegue hasta el final.
Nota: mantenga la presión sobre el émbolo con el pulgar para evitar la activación del sistema automático de seguridad.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Co-Directora Técnica / Apoderada

11. Sin dejar de presionar el émbolo con el pulgar, retire la aguja del sitio de la inyección

12. Luego deje de presionar sobre el émbolo. La aguja se retraerá automáticamente dentro de la funda donde quedará bloqueada en forma permanente.



13. Aplique una leve presión en el sitio de la inyección con un algodón seco o una gasa estéril para evitar un posible sangrado. No frotar ni masajear el sitio de la inyección después de la administración.

14. Deseche la jeringa utilizada de acuerdo con las instrucciones del médico o del personal sanitario. NO arroje el dispositivo a la basura.

Cualquier producto no usado o material de desecho debe desecharse según las exigencias locales.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Co-Directora Técnica / Apoderada

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-33590600-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 21 de Mayo de 2020

Referencia: EX-2019-11612665 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.21 17:46:22 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.21 17:46:23 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Somatuline® Autogel®

Lanreotida 60 – 90 – 120 mg

Solución inyectable de liberación prolongada en jeringa prellenada
vía subcutánea profunda

VENTA BAJO RECETA Industria Francesa

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Somatuline Autogel	**60 mg**	**90 mg**	**120 mg**
Cada jeringa prellenada de 0,5ml contiene:			
Lanreotida (como acetato)	60 mg	90 mg	120 mg
Ácido acético glacial (para ajuste del pH)			
Agua para inyección c.s.p.			

Solución blanca a amarilla pálida, viscosa sobresaturada, en una jeringa prellenada con un sistema automático de seguridad, lista para ser utilizada.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Clasificación ATC: H01CB: Somatostatina y análogos - H01CB03: Lanreotida.

Grupo Farmacoterapéutico: Hormonas pituitarias e hipotalámicas y análogos; Somatostatina y análogos.

INDICACIONES

- Tratamiento de pacientes con acromegalia en los que el tratamiento quirúrgico y/o la aplicación de radioterapia (tratamientos convencionales) es inadecuado o ineficaz.
- Tratamiento de los síntomas clínicos asociados a los tumores neuroendocrinos (tumores carcinoides, VIPomas: tumor endocrino péptido intestinal vasoactivo, gastrinomas, glucagonomas, insulinomas), en pacientes adultos.
-Tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP-NETs) grado 1 y subconjunto del grado 2 (índice de Ki-67 hasta el 10%); del intestino medio, pancreáticos o de origen desconocido si los sitios del intestino posterior han sido excluidos, en pacientes adultos con enfermedad metastásica o localmente avanzada no resecable. (Ver Propiedades Farmacodinámicas).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Lanreotida es un octapéptido análogo de la somatostatina natural e igual que la somatostatina. Lanreotida es un inhibidor de diversas funciones endocrinas, neuroendocrinas, exocrinas y paracrinas.

sanofi-aventis Argentina S.A.
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

Muestra alta afinidad de unión por los receptores de somatostatina humana (SSTR) 2 y 5, y afinidad reducida para los receptores SSTR 1, 3 y 4. La actividad en los receptores SSTR 2 y 5 es el principal mecanismo considerado como responsable de la inhibición de la Hormona del Crecimiento (GH por sus siglas en inglés).

Lanreotida es más activa que la somatostatina natural y presenta mayor duración de acción.
Lanreotida por su actividad inhibidora de la secreción intestinal exocrina y de las hormonas digestivas, se puede utilizar para el tratamiento sintomático de los tumores neuroendocrinos, especialmente de los carcinoides.
Lanreotida, igual que la somatostatina, muestra una acción general exocrina anti-secretora. Inhibe la secreción basal de Motilina, péptido inhibitorio gástrico y polipéptido pancreático, pero no tiene ningún efecto significativo sobre la secreción de secretina o gastrina en ayunas. También disminuye los niveles de cromogranina A plasmática y del ácido 5-hidroxiindolacético urinario (5-HIAA metabolito urinario de serotonina) en los pacientes con GEP-NET y niveles elevados de estos marcadores tumorales. Lanreotida inhibe considerablemente el incremento del flujo sanguíneo de la arteria mesentérica superior y del flujo sanguíneo de la vena porta inducido por los alimentos. Reduce significativamente la secreción yeyunal de agua, sodio, potasio y cloruro estimulada por la prostaglandina E1. Lanreotida reduce los niveles de prolactina en los pacientes con acromegalia con tratamiento prolongado.

Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de Lanreotida luego de la administración endovenosa en voluntarios sanos, indicaron distribución extravascular limitada, con un volumen de distribución en estado estable de 16,1 l.
La depuración total fue de 23,7 l/h, la vida media terminal de 1,14 horas y el tiempo de vida media fue de 0,68 horas. En los estudios que evaluaron excreción, menos del 5 % de Lanreotida se excretó en la orina y menos del 0,5 % se recuperó inalterada en las heces, indicando alguna excreción biliar. Después de la administración subcutánea profunda de Somatuline Autogel 60, 90 y 120 mg a voluntarios sanos, las concentraciones de Lanreotida aumentan hasta lograr concentraciones séricas máximas promedio de 4,25; 8,39 y 6,79 ng/ml, respectivamente; estos valores de Cmax se logran durante el primer día después de la administración a las 8, 12 y 7 horas (mediana de los valores). A partir de los niveles séricos máximos, 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 después de la administración los niveles séricos medios de Lanreotida fueron de 0,9; 1,11 y 1,69 ng/ml respectivamente. La biodisponibilidad absoluta fue de 73,4; 69,0 y 78,4%.
Después de la administración subcutánea profunda de Somatuline Autogel 60, 90 y 120 mg a pacientes con acromegalia, las concentraciones de Lanreotida aumentan hasta alcanzar concentraciones séricas máximas promedio de 1,6; 3,5 y 3,1 ng/ml. Estos valores de Cmax se alcanzaron durante el primer día tras la administración, a las 6, 6 y 24 horas. A partir de los niveles séricos máximos las concentraciones

sanofi-aventis Argentina S.A.
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

de Lanreotida disminuyen lentamente siguiendo una cinética de primer orden y 4 semanas después de la administración los niveles séricos medios de Lanreotida fueron de 0,7; 1 y 1,4 ng/ml, respectivamente. Los niveles plasmáticos estables de Lanreotida se alcanzaron, en promedio, después de 4 inyecciones cada 4 semanas. Después de la administración de dosis repetidas cada 4 semanas los valores promedio de Cmax en estado estable fueron 3,8; 5,7 y 7,7 ng/ml para 60, 90 y 120 mg respectivamente, los valores promedio de Cmin obtenidos fueron de 1,8; 2,5 y 3,8 ng/ml. El índice de variación pico valle fue moderado y osciló entre el 81 y el 108%.
Tras la administración subcutánea profunda de Lanreotida Autogel 60, 90 y 120 mg en pacientes acromegálicos se observaron perfiles lineales de liberación farmacocinética. Los valores séricos de valle de Lanreotida obtenidos tras tres inyecciones subcutáneas profundas de Somatuline Autogel 60, 90 o 120 mg administrada cada 28 días son similares a los valores séricos de valle en estado estacionario obtenidos en pacientes acromegálicos tratados previamente con administraciones intramusculares de SOMATULINE LP de 30 mg cada 14; 10 o 7 días, respectivamente.

En un análisis PK de población en 290 pacientes GEP-NET que recibían Lanreotida Autogel 120 mg, se observó una liberación rápida inicial con valores medios de C_{max} de 7,49 ± 7,58 ng/mL alcanzados en el primer día tras una sola inyección. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzaron tras 5 inyecciones de Lanreotida Autogel 120 mg cada 28 días y se mantuvieron hasta la última evaluación (hasta 96 semanas tras la primera inyección). En el estado estacionario, los valores medios de C_{max} fueron 13,9 ± 7,44 ng/mL y los niveles séricos medios valle fueron 6,56 ± 1,99 ng/mL. La vida media terminal aparente promedio fue de 49,8 ± 28,0 días.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Las jeringas prellenadas de Somatuline Autogel están disponibles en concentraciones de dosis de 60 mg, 90 mg, y 120 mg.

Posología

Tratamiento de la acromegalia:

La dosis recomendada inicial es de 60 a 120 mg, administrados cada 28 días.
En general, en los pacientes tratados anteriormente con Somatuline 30 mg con una dosis cada 14 días, la dosis inicial de Somatuline Autogel debe ser de 60 mg cada 28 días, y en los pacientes tratados anteriormente con Somatuline 30 mg con una dosis cada 10 días, la dosis inicial de Somatuline Autogel debe ser 90 mg cada 28 días. Alternativamente, los pacientes bien controlados con Somatuline 30 mg cada 14 días pueden ser tratados con Somatuline Autogel 120 mg cada 56 días y los pacientes bien controlados con Somatuline 30 mg cada 10 días pueden ser tratados con Somatuline Autogel 120 mg cada 42 días. A partir de ahí, la dosis debe ser calculada para cada individuo dependiendo de la respuesta del paciente (evaluada por la mejora de los síntomas y/o la reducción de los niveles de GH y/o IGF1).

sanofi-aventis Argentina S.A.
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

Si no se alcanza la respuesta deseada, la dosis puede aumentarse a 120 mg cada 28 días.
La dosis puede reducirse, si se obtiene el control total de los parámetros clínicos (niveles de GH por debajo de 1 ng/mL, niveles normales de IGFI y desaparición de los síntomas).
El médico determinará la frecuencia con que deben controlarse los síntomas y los niveles de GH e IGFI, dependiendo de la condición clínica del paciente. Si el paciente está esperando por una cirugía, el régimen de administración es de una inyección subcutánea profunda de Somatuline Autogel 90 mg cada 28 días.
En pacientes bien controlados con Lanreotida, Somatuline Autogel 120 mg se puede administrar cada 42 ó 56 días. Por ejemplo, los pacientes bien controlados con Somatuline Autogel 60 mg inyectado cada 28 días, pueden ser tratados con Somatuline Autogel 120 mg cada 56 días y los pacientes bien controlados con Somatuline Autogel 90 mg inyectado cada 28 días, pueden ser tratados con Somatuline Autogel 120 mg cada 42 días.

Tratamiento de los síntomas clínicos asociados con tumores neuroendocrinos:

La dosis inicial recomendada es de 90 mg cada 28 días (4 semanas) durante 2 meses.

En caso de una respuesta insuficiente juzgada por los síntomas clínicos (enrojecimiento y deposiciones blandas), la dosis puede aumentarse a 120 mg cada 28 días (4 semanas).
En caso de una respuesta suficiente según los síntomas clínicos (enrojecimiento y deposiciones blandas), la dosis puede disminuirse a 60 mg cada 28 días (4 semanas).

Tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en pacientes adultos con enfermedad metastásica o localmente avanzada no resecable:
La dosis recomendada de Somatuline Autogel es una inyección de 120 mg administrada cada 28 días. El tratamiento con Somatuline Autogel debe continuar tanto como se necesite para el control del tumor.

Pacientes con insuficiencia hepática/renal:
En pacientes con insuficiencia renal o hepática no se necesita ningún ajuste de dosis, debido al amplio rango terapéutico de la Lanreotida (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes de edad avanzada:
En ancianos, no es necesario ajustar la dosis debido al amplio rango terapéutico de la Lanreotida (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Niños y adolescentes.
No se recomienda el uso de la Somatuline® Autogel en niños o adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

sanofi-aventis Argentina S.A.
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

Forma de Administración

Somatuline Autogel debe ser inyectada por vía subcutánea profunda en el cuadrante superior externo del glúteo o en la parte superior externa del muslo por profesionales de la salud.

Para los pacientes que reciben dosis estables de Somatuline Autogel y luego de una capacitación apropiada por parte de profesionales de la salud, el producto puede ser administrado ya sea por vía subcutánea profunda en la parte superior externa del muslo por el paciente o bien por vía subcutánea profunda en el cuadrante superior externo del glúteo por una persona capacitada.

La decisión respecto de la administración por parte del paciente o de una persona capacitada debe ser adoptada por el profesional de la salud.

Independientemente del sitio de inyección, no debe pellizcarse la piel y la aguja debe insertarse rápida y totalmente, en forma perpendicular a la piel. El sitio de la inyección se debe alternar entre el lado derecho y el izquierdo.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Lanreotida, somatostatina, péptidos relacionados o a cualquiera de los excipientes de Somatuline Autogel.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS ESPECIALES PARA SU USO

Colelitiasis y cálculos vesiculares

Lanreotida puede reducir la motilidad de la vesícula biliar y conllevar a la formación de cálculos biliares. La litiasis biliar, es generalmente asintomática, por lo tanto, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula antes de iniciar el tratamiento y periódicamente cada seis meses, de ahí en adelante, en tratamientos prolongados. Los cálculos sintomáticos deben tratarse según lo indicado clínicamente.

Hiperglucemia e hipoglucemia

Los estudios de farmacología animal y humana demuestran que Lanreotida, como la somatostatina y sus análogos, inhibe la secreción de insulina y de glucagón. Por lo tanto, los pacientes tratados con Somatuline Autogel pueden experimentar hipoglucemia o hiperglucemia. Los niveles de glucosa en sangre deben monitorearse de manera estricta cuando se inicia el tratamiento con Lanreotida o cuando se modifica la dosis. En pacientes diabéticos no insulino-dependientes, debe realizarse un monitoreo estricto de la glucemia durante el tratamiento. En los pacientes diabéticos insulino-dependientes, los requerimientos de insulina se pueden reducir (inicialmente un 25%) y luego la dosis debe ser ajustada según corresponda, de acuerdo con los niveles de glucemia.

Hipotiroidismo

sanofi-aventis Argentina S.A.
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

Se han observado disminuciones leves de la función tiroidea durante el tratamiento con Lanreotida en pacientes con acromegalia, si bien el hipotiroidismo clínico es poco común (<1%). Se deben realizar exámenes de la función tiroidea cuando se indique clínicamente.

Bradicardia
En pacientes sin problemas cardíacos subyacentes, Lanreotida puede llevar a una disminución de la frecuencia cardíaca sin alcanzar necesariamente el umbral de bradicardia (<60 latidos por minuto). Los pacientes que sufren de trastornos cardíacos, antes de iniciar la administración de Lanreotida, pueden presentar bradicardia sinusal y por lo tanto debe controlarse la frecuencia cardíaca. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento en pacientes con bradicardia.

Si se aumenta la esteatorrea durante el tratamiento, es aconsejable complementarlo con extractos pancreáticos.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Los efectos farmacológicos gastrointestinales de Somatuline Autogel pueden ocasionar la reducción de la absorción intestinal de medicamentos administrados de forma concomitante.
La administración concomitante de ciclosporina con Lanreotida puede disminuir la biodisponibilidad relativa de la ciclosporina y, por lo tanto, se puede necesitar del ajuste de la dosis de ciclosporina para mantener los niveles terapéuticos.
Insulina, glitazona, repaglinida, sulfonilureas:
Riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia: disminución de las necesidades de tratamiento antidiabético tras disminución o aumento de la secreción de glucagón endógeno.
El autocontrol glucémico debe reforzarse y debe adaptarse la posología del tratamiento antidiabético durante el tratamiento con lanreotida según sea necesario.
Las interacciones con compuestos altamente unidos al plasma son poco probables teniendo en cuenta la unión moderada de la Lanreotida a las proteínas séricas (unión sérica promedio de 78%).
Los datos publicados limitados indican que la administración concomitante de análogos de somatostatina y bromocriptina puede aumentar la disponibilidad de la bromocriptina.
La administración concomitante de fármacos que induzcan bradicardia (p.ej., betabloqueadores) puede tener un efecto aditivo sobre la reducción leve de la frecuencia cardíaca asociada a la Lanreotida. Puede ser necesario ajustar la dosis de tales medicamentos concomitantes.
Los datos publicados limitados indican que los análogos de la somatostatina podrían reducir la depuración metabólica de los compuestos conocidos que son metabolizados por las enzimas del citocromo P450, lo cual puede deberse a la supresión de la hormona del crecimiento. Puesto que no es posible descartar que la Lanreotida pueda tener este efecto, otros fármacos principalmente

sanofi-aventis Argentina S.A.
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

metabolizados por CYP3A4 y que posean un bajo índice terapéutico (por ejemplo, quinidina, terfenadina) deben utilizarse entonces con precaución.

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo

Datos preclínicos:

Los estudios en animales no mostraron evidencias de efectos teratogénicos asociados a Lanreotida durante la organogénesis. En ratas hembras se ha observado reducción de la fertilidad, debido a la inhibición de la secreción de GH a dosis que exceden las dosis terapéuticas alcanzadas en humanos.

Datos clínicos:

Los datos de un número limitado de mujeres embarazadas (menos de 300 resultados) expuestas al medicamento, no indican efectos adversos de Lanreotida en el embarazo, ni sobre la salud del feto/neonato. Hasta la fecha, no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes.

No existen datos adecuados con respecto al uso de Lanreotida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado mayor pérdida pre y post-implante pero no hay evidencia de efectos teratogénicos asociados con Lanreotida durante la organogénesis. En relación a la toxicidad reproductiva, los estudios en animales no mostraron efectos directos e indirectos nocivos. Se desconoce el riesgo potencial para humanos.

Debido a que los estudios en animales no siempre predicen la respuesta humana, Lanreotida debe administrarse a mujeres embarazadas solo si es claramente necesaria y quedará a discreción del médico tratante la evaluación del riesgo-beneficio.

Lactancia

No se sabe si Lanreotida se excreta a través de la leche materna. Debe considerarse un riesgo para el recién nacido. Por lo tanto las mujeres tratadas con Lanreotida no deben amamantar.

Fertilidad

En ratas hembras, se observó disminución de fertilidad secundaria a la inhibición de la secreción de GH a dosis excesivas no administradas en humados a dosis terapéuticas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Lanreotida tiene influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Aunque no se ha determinado ningún efecto en la capacidad de conducir y usar maquinaria, sí se han

sanofi-aventis Argentina S.A.
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

informado mareos con Somatuline Autogel. Si un paciente está afectado, él/ella no debe conducir ni operar maquinaria.

EFECTOS ADVERSOS

Los efectos indeseados informados por pacientes con acromegalia y GEP-NET tratados con Lanreotida en estudios clínicos se listan según los correspondientes sistemas y órganos de acuerdo con la siguiente clasificación: Muy comunes (≥1/10); comunes (≥1/100 a <1/10); poco comunes (≥1/1.000 a <1/100), no conocidos (no se pueden estimar con la información disponible).
Las reacciones adversas a medicamentos más comúnmente esperadas tras el tratamiento con Lanreotida son los trastornos gastrointestinales (los que más suelen informarse son diarrea y dolor abdominal, usualmente leves o moderados y transitorios), colelitiasis (generalmente asintomática) y reacciones en el sitio de inyección (dolor, nódulos e induración).
El perfil de efectos indeseados es similar para todas las indicaciones.

Clasificación por sistemas	**Muy Comunes (≥1/10)**	**Comunes (≥1/100 a <1/10)**	**poco comunes (≥1/1000 a <1/100)**	**Experiencia de seguridad post-comercialización (Frecuencia Desconocida)**
Investigaciones complementarias		ALAT elevada*, ASAT anormal*, ALAT anormal*, bilirrubina sanguínea elevada*, glucemia elevada*, hemoglobina glicosilada elevada, peso disminuido, enzimas pancreáticas disminuidas**	ASAT elevada*, fofatasa alcalina sanguínea elevada*, bilirrubina sanguínea anormal* , sodio sanguíneo disminuido*	
Infestaciones e infecciones				Absceso en el sitio de inyección
Trastornos cardiacos		Bradicardia sinusal*		
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, dolor de cabeza, letargia**		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, heces	Náusea, vómito, estreñimiento,	Heces decoloradas*	Pancreatitis

sanofi-aventis Argentina S.A.
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

	blandas*, dolor abdominal	flatulencia, distensión abdominal, malestar abdominal, dispepsia, esteatorrea**		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, hipotricosis*		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia, apetito disminuido**, hiperglucemia, diabetes mellitus		
Trastornos vasculares			Sofocos*	
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Astenia, fatiga, reacciones en el sitio de inyección (dolor, masa, induración, nódulo, prurito)		
Trastornos hepatobiliares	Colelitiasis	Dilatación biliar*		Colecistitis
Trastornos psiquiátricos			Insomnio*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético**, mialgia**		
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas (incluyendo angioedema, anafilaxis, hipersensibilidad)

* Con base en un conjunto de estudios realizados con pacientes acromegálicos

** Con base en un conjunto de estudios realizados con pacientes con GEP-NET

ESTUDIOS CLÍNICOS

sanofi-aventis Argentina S.A.
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

Después de dosis repetidas de Somatuline Autogel, 4 semanas después de la administración, el porcentaje de sujetos con una reducción del 50% o más de la concentración media de GH sérica en cada grupo de tratamiento (60, 90 y 120 mg) fue 63,6; 90,0 y 100,0 %, respectivamente.
Se realizó un ensayo clínico fase III, de duración fija de 96 semanas, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, comparativo de Lanreotida Autogel controlado con placebo, en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos para evaluar el efecto antiproliferativo de Lanreotida.
Los pacientes se aleatorizaron 1:1 para recibir Lanreotida Autogel 120 mg cada 28 días (n=101) o placebo (n=103). La aleatorización fue estratificada por terapia previa al inicio y la presencia o ausencia de progresión basal evaluada según RECIST versión 1.0 (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos) durante una fase de investigación de 3 a 6 meses.

Los pacientes tenían enfermedad inoperable localmente avanzada y/o metastásica con tumores moderadamente bien diferenciados o bien confirmados histológicamente, localizados principalmente en el páncreas (44,6% de los pacientes), en el intestino medio (35,8%), en el intestino posterior (6,9%) o de otra/desconocida localización principal (12,7%). El 69% de los pacientes con GEP-NETs tenían tumor grado 1 (G1) definido por el índice de proliferación Ki67 ≤ 2% (50,5% de la población total de pacientes) o por el índice mitótico < 2mitosis/10HPF (18,5% de la población total de pacientes) y el 30% de los pacientes con GEP-NETs tenían tumores en el rango inferior del grado 2 (G2: definido por 2% < índice Ki67 ≤ 10%). El grado del tumor no estuvo disponible en el 1% de los pacientes. El estudio excluyó a los pacientes con GEP-NETs G2 con índice de proliferación celular alto (10% < índice Ki67 ≤ 20%) y carcinomas neuroendocrinos GEP G3 (índice Ki67>20%).

En general el 52,5% de los pacientes tenían una carga tumoral hepática ≤ 10%, el 14,5% tenían una carga tumoral hepática >10 y ≤ 25% y el 33% de los pacientes con carga tumoral hepática > 25%.

El criterio de valoración principal fue la sobrevida libre de progresión (PFS por sus siglas en inglés) medida como el tiempo hasta la progresión por RECIST 1.0 o la muerte durante las 96 semanas posteriores a la primera administración del tratamiento. El análisis PFS, se realizó mediante evaluación radiológica de la progresión de la enfermedad.

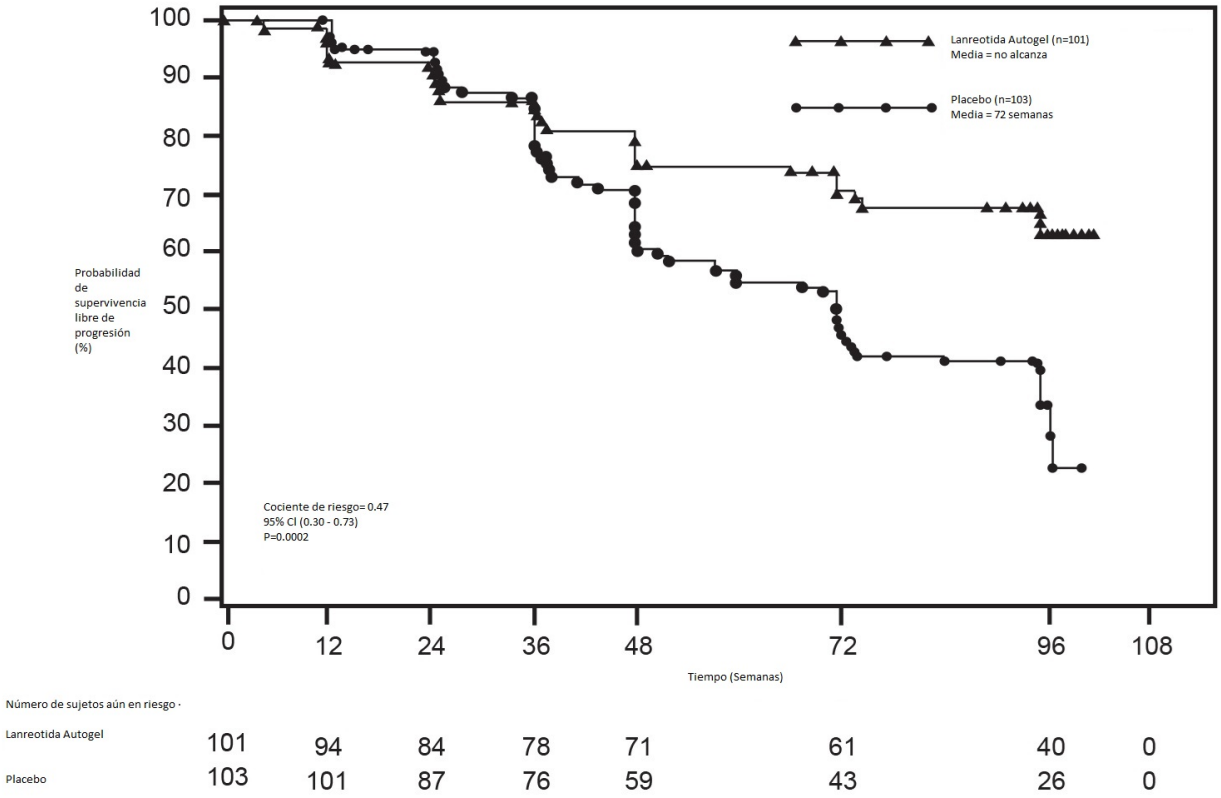
Tabla 1: Resultados de eficacia del estudio de fase III

Mediana de la sobrevida libre de progresión (semanas)		Hazard Ratio (IC 95%)	Reducción en el riesgo de progresión o muerte	valor p
Lanreotida Autogel (n=101)	Placebo (n=103)			

sanofi-aventis Argentina S.A.
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

> 96 semanas	72,00 semanas IC 95%: 48,57 a 96,00 semanas	0,470 (0,304; 0,729)	53%	0,0002

Figura 1: Curvas de supervivencia libre de progresión de Kaplan-Meier



El efecto benéfico de Lanreotida para reducir el riesgo de progresión o muerte fue consistente e independiente de la localización del tumor primario, la carga tumoral hepática, la quimioterapia previa, el Ki67 basal, el grado del tumor y otras características predeterminadas.

Un beneficio clínicamente relevante del tratamiento con Lanreotida Autogel se observó en pacientes con tumores de origen pancreático, del intestino medio y de otro/desconocido así como en la población total del estudio. El número limitado de pacientes con tumores del intestino posterior (14/204) dificultó

sanofi-aventis Argentina S.A.
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

la interpretación de los resultados en este subgrupo. Los datos disponibles sugieren que no hay beneficio de la Lanreotida en estos pacientes.

Finalizado este estudio se realizó el estudio de extensión de etiqueta abierta en el que ingresaron 45,6 % de los pacientes pertenecientes al grupo placebo.

Un ensayo clínico realizado en pacientes con acromegalia bien controlados con Somatuline 30 mg cada 14 o 10 días mostró que la administración de Somatuline Autogel 120 mg cada 56 o 42 días no es inferior al régimen inicial de administración, según la evaluación de los niveles de Hormona del crecimiento.

En un estudio fase IIIb, abierto, de un brazo, se administró Somatuline Autogel 120 mg cada 28 días durante 48 semanas en 90 pacientes acromegálicos diagnosticados con macroadenoma pituitario sin tratamiento previo. A la semana 48 se observó una reducción del tumor ≥ 20% en el 62.9% de los pacientes IC 95: 52%-73%), el porcentaje medio de reducción del volumen tumoral fue del 26,8%, los niveles de hormona del crecimiento fueron inferiores a 2,5µg/l en el 77,8% de los pacientes y los niveles de IGF-1 se normalizaron en el 50%. En el 43,5% de los pacientes se observaron niveles normalizados de IGF-1 con niveles de hormona del crecimiento por debajo de 2,5 µg/l. Los pacientes reportaron mejoría de los síntomas derivados de la acromegalia como fatiga, sudoración excesiva, artralgia o hinchazón de tejidos blandos. A partir de la semana 12, se observó una temprana reducción tanto del volumen tumoral como de los niveles de hormona del crecimiento y de IGF-1 que se mantuvo en el tiempo. El estudio excluyó los pacientes en espera de recibir cirugía pituitaria o radioterapia durante el periodo del estudio.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha exonerado de la obligación de presentar los resultados de estudios con Lanreotida Autogel en todas las subpoblaciones pediátricas en acromegalia y gigantismo pituitario (consulte la sección de Posología- Niños y adolescentes). La Agencia Europea de Medicamentos ha incluido los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (excepto neuroblastoma, neuroganglioblastoma, feocromocitoma) en la lista de clases exoneradas.

Insuficiencia hepática o renal

Los sujetos con insuficiencia renal severa presentan disminución de aproximadamente 2 veces la depuración sérica total de Lanreotida, con el aumento consiguiente de la vida media y área bajo la curva (AUC). En los sujetos con insuficiencia hepática de moderada a severa, se observó una disminución de la depuración (30%). En sujetos de todos los grados de insuficiencia hepática, el volumen de distribución y el tiempo de vida media aumentaron.

No se observó ningún efecto sobre la depuración de Lanreotida en el análisis PK de población de pacientes con GEP-NET, que incluía 165 con insuficiencia renal leve y moderada (106 y 59

sanofi-aventis Argentina S.A.
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

respectivamente) tratados con Lanreotida Autogel. No se estudiaron pacientes con GEP-NET con afectación grave de la función renal.

No se estudiaron pacientes con GEP-NET con insuficiencia hepática (según la puntuación de Child-Pugh).

No es necesario alterar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal o hepática, ya que se espera que las concentraciones séricas de Lanreotida, en estas poblaciones, estén dentro del rango de concentraciones séricas toleradas con seguridad en sujetos sanos.

Pacientes Ancianos

Los sujetos ancianos muestran un aumento en la vida media en comparación con sujetos sanos jóvenes. No es necesario alterar la dosis inicial en ancianos, ya que se espera que las concentraciones séricas de Lanreotida, en esta población, estén dentro del rango de concentraciones séricas toleradas con seguridad en sujetos sanos.
En un análisis PK de población en pacientes con GEP-NETque incluía 122 entre los 65 y los 85 años de edad, no se observó ningún efecto de la edad en la depuración ni en el volumen de distribución de Lanreotida.

Datos preclínicos de seguridad
Efectos en estudios no clínicos fueron observados solo en exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima en humanos, lo que indica relevancia para el uso clínico.
En los ensayos biológicos carcinogénicos realizados en ratas y ratones, no se observó ningún cambio neoplásico sistémico a dosis por encima de las dosis terapéuticas alcanzadas en humanos. Se observó una incidencia incrementada de tumores subcutáneos en los sitios de inyección, probablemente debido a la mayor frecuencia de dosis en animales (diaria) comparada a la dosis mensual en humanos. Por lo tanto, puede no ser clínicamente relevante.
En las baterías de ensayos in vitro e in vivo, Lanreotida no mostró ningún potencial genotóxico.

Se observó toxicidad embrio/fetal en ratas (mayor pérdida pre-implante) y en conejos (mayor pérdida post-implante). Los estudios realizados en animales mostraron un retraso transitorio en el crecimiento de las crías antes del destete.

SOBREDOSIS
En caso de sobredosis, se indica tratamiento sintomático.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA. HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ:

sanofi-aventis Argentina S.A.
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

0800 444 8694 / (011) 4962-6666/2247 HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777 HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767 OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología (para Argentina, Chile y Uruguay léanse al final del prospecto).

CONSERVACIÓN

Consérvese en su envase original en heladera/ refrigerador (2°C - 8°C). Proteger de la luz. No congelar. Una vez fuera de la heladera/ refrigerador, el producto dentro de su bolsa sellada podrá ser devuelto a la heladera/ refrigerador para uso posterior, siempre que se haya almacenado hasta 24 horas a una temperatura inferior a 40 °C. El número total de variaciones de temperatura no debe exceder de tres. Después de abrir el producto por primera vez: utilizarlo inmediatamente.

Precauciones especiales para el descarte y otras condiciones de manipulación

La solución para inyección en jeringas prellenadas viene lista para ser utilizada.
Para uso único e inmediato después de abrir el producto por primera vez.
No debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No utilice si la cubierta laminada está dañada o abierta.
Cualquier producto no usado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las exigencias locales.
Es importante que la inyección del producto se haga exactamente de acuerdo con las instrucciones del prospecto.

Sin T.A.C.C. Medicamento libre de gluten

PRESENTACIONES

Envases con 1 jeringa prellenada.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por: IPSEN PHARMA BIOTECH, Parc D'Activités du Plateau de Signes CD N° 402, 83870, Signes, Francia

sanofi -aventis Argentina S.A. Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Tel: (011) 4732 5000
www.sanofi.com.ar
Bajo licencia de IPSEN Pharma SAS, París, Francia
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 48110.

sanofi-aventis Argentina S.A.
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

Dirección Técnica: Javier Cirrincione, Farmacéutico
Última revisión: Oct 2019

sanofi-aventis Argentina S.A.
MN 15.552 / MP 20.628
Co-Directora Técnica / Apoderada

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-33590783-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 21 de Mayo de 2020

Referencia: EX-2019-11612665 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.21 17:47:52 -03:00

MARÍA SERRATE
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.21 17:47:52 -03:00