



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 5711

BUENOS AIRES, 28 SEP 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014975-11-0 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 autorización de cambio de excipientes, de envase primario, nuevo período de vida útil y aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SOMATULINE AUTOGEL / LANREOTIDO ACETATO, Forma farmacéutica y concentración: Inyectable S.C. LIBERACIÓN PROLONGADA, LANREOTIDO (COMO LANREOTIDO ACETATO) 60 mg / jeringa prellenada, LANREOTIDO (COMO LANREOTIDO ACETATO) 90 mg / jeringa prellenada, LANREOTIDO (COMO LANREOTIDO ACETATO) 120 mg / jeringa prellenada, aprobada por Certificado N° 48.110.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N° 853/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática de cambio de excipientes, nuevo período de vida útil y cambio de envase primario.

DA
CS

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

5711

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 947 y 1017 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR 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 / LANREOTIDO ACETATO, a cambiar los excipientes, nuevo

5

8

RA

Q
CZ



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5711

envase primario, nuevo período de vida útil, según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTICULO 2º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentados para la Especialidad Medicinal mencionada en el artículo anterior, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE S.C. LIBERACION PROLONGADA, LANREOTIDO (COMO LANREOTIDO ACETATO) 60 mg / jeringa prellenada, LANREOTIDO (COMO LANREOTIDO ACETATO) 90 mg / jeringa prellenada, LANREOTIDO (COMO LANREOTIDO ACETATO) 120 mg / jeringa prellenada, aprobada por Certificado N° 48.110 y Disposición N° 4617/99, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 961 a 966, 970 a 975, 999 a 1004 (rótulos) y de fojas 968 a 977, 987 a 996, 1006 a 1015 (prospectos).

5 -
ARTICULO 3º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4617/99 los rótulos de fojas 961 a 966 y prospectos autorizados por las fojas 968 a 977, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

AA
CS
G
ARTICULO 4º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.110 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5711

ARTICULO 5º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-0014975-11-0

DISPOSICIÓN N° 5711

mb

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

R/A



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**5711**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.110 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SOMATULINE AUTOGEL / LANREOTIDO ACETATO, Forma farmacéutica y concentración: Inyectable S.C. LIBERACIÓN PROLONGADA, LANREOTIDO (COMO LANREOTIDO ACETATO) 60 mg / jeringa prellenada, LANREOTIDO (COMO LANREOTIDO ACETATO) 90 mg / jeringa prellenada, LANREOTIDO (COMO LANREOTIDO ACETATO) 120 mg / jeringa prellenada.

S.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4617/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006821-99-5.-

RA
CV
G

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Cambio de Excipientes.	Cada Jeringa de 0.3 ml contiene: Lanreotido (como Lanreotido acetato) 60,0 mg, Agua para inyectable c.s.p. 0,3 ml.-----	Cada Jeringa de 0.5 ml contiene: Lanreotido (como Lanreotido acetato) que corresponde a 24,6 de Lanreotido base por 100 mg de solución 60,0 mg, Ácido acético glacial c.s.p. ajuste de pH, Agua para inyectable c.s.-----



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

	Cada Jeringa de 0.3 ml contiene: Lanreotido (como Lanreotido acetato) 90,0 mg, Agua para inyectable c.s.p. 0,3 ml.----- ----- ----- ----- ----- Cada Jeringa de 0.5 ml contiene: Lanreotido (como Lanreotido acetato) 120,0 mg, Agua para inyectable c.s.p. 0,5 ml.----- ----- ----- ----- -----	Cada Jeringa de 0.5 ml contiene: Lanreotido (como Lanreotido acetato) que corresponde a 24,6 de Lanreotido base por 100 mg de solución 90,0 mg, Ácido acético glacial c.s.p. ajuste de pH, Agua para inyectable c.s.----- Cada Jeringa de 0.5 ml contiene: Lanreotido (como Lanreotido acetato) que corresponde a 24,6 de Lanreotido base por 100 mg de solución 120,0 mg, Ácido acético glacial c.s.p. ajuste de pH, Agua para inyectable c.s.-----
Envase Primario.	Jeringa prellenada de Polipropileno transparente.----- -----	Jeringa prellenada de Polipropileno transparente de 0,5 ml con sistema de seguridad.---
Período de vida útil.	24 (veinticuatro) meses. Consérvase en su envase original desde 2° hasta 8° C.----- -----	24 (veinticuatro) meses. Consérvase en su envase original desde 2° C hasta 8° C. No congelar.-----
Rótulos y Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3908/10.-	Rótulos de fojas 961 a 966, 970 a 975, 999 a 1004 a desglosar las fojas 961 a 966, Prospectos de fojas 968 a 977, 987 a 996, 1006 a 1015, a desglosar de fojas 968 a 977.-----

J.

RA
C2
8

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 48.110 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ²⁸ SEP 2012, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-014975-11-0

DISPOSICIÓN N° **5711**

mb

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

RA
G
S



5711



PROYECTO DE ROTULOS

**Somatuline® Autogel®
Lanreotida 60**

Solución inyectable de liberación prolongada en jeringa prellenada con sistema automático de seguridad
Vía subcutánea profunda

Industria Francesa

Contenido: **1 jeringa prellenada con sistema de seguridad****COMPOSICIÓN**

Cada jeringa prellenada de 0,5 ml contiene:

Lanreotida base 60 mg (como lanreotida acetato) que corresponde a 24,6 mg de lanreotida base por 100 mg de solución

Excipientes: agua para inyectables c.s., ácido acético glacial (para ajuste del pH)

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: Léase prospecto adjunto.**No debe ser administrado durante la lactancia, ni embarazo o cuando se sospeche su existencia****POSOLOGÍA:** Según prescripción médica.**CONSERVACIÓN**

Consérvese en su envase original en heladera (2°C - 8°C). No congelar.

Después de abrir el producto por primera vez: utilizarlo inmediatamente.

Lote:**Vence:**

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por: **IPSEN PHARMA BIOTECH**, Parc D'Activites du Plateau de Signes CD N° 402, 83870, Signes, Francia**sanofi-aventis Argentina S.A.**

Av. Int. Tomkinson 2054, (B1642EMU) San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Tel: (011) 4732 5000

Bajo licencia de **IPSEN Pharma SAS, París, Francia**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 48110

VENTA BAJO RECETA

Dirección Técnica: Verónica Aguilar, Farmacéutica

Importado y comercializado por **sanofi-aventis de Chile S.A.**

Av. Presidente Riesco N° 5435, Of 1802, Las Condes, Santiago.

Bajo licencia de **IPSEN Pharma SAS, París, Francia**

Reg. I.S.P. N° F-17957/10

Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A.

Distribuido por **NOVOFARMA SERVICE S.A.**, Av. Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago.

Centro de Información Toxicológica 56 (2) 6353800

sanofi-aventis Uruguay S.A.

Ellaury 938 - 11300 - Montevideo

Reg. M.S.P. N° 39388 - Ley 15.443

Venta bajo receta profesional - Ley 15.443

RA
CA

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Aboderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



5711



Dirección Técnica: Dra. Q.F. Graciela Chaín

sanofi-aventis de Colombia S.A., Bogotá.

sanofi-aventis de Guatemala S.A.

sanofi-aventis de la Republica Dominicana S.A.

sanofi-aventis del PeruS.A.,

Calle Los Sauces N° 374, Torre Roja C-2 Of 303, Lima 27 – Perú. Telf.: 411-4710.
QFF. Dra. Celia Linares

sanofi-aventis de Venezuela S.A.,

Registrado en el MPPS bajo el N° E.F.38.645/11
RIF J-30308848-1, Farmacéutico Patrocinante: Dra. Sandra Carrillo

RA

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



5711



PROYECTO DE ROTULOS

**Somatuline® Autogel®
Lanreotida 90**

Solución inyectable de liberación prolongada en jeringa prellenada – vía subcutánea profunda

Industria Francesa

Contenido: **1 jeringa prellenada con sistema de seguridad****COMPOSICIÓN**

Cada jeringa prellenada de 0,5 ml contiene:

Lanreotida (como acetato) 90 mg

Ácido acético glacial (para ajuste del pH)

Agua para inyección c.s.p.

POSOLÓGIA: Según prescripción médica.**CONSERVACIÓN**

Consérvese en su envase original en heladera (2°C - 8°C). No congelar.

Después de abrir el producto por primera vez: utilizarlo inmediatamente.

Lote:**Vence:**

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por: **IPSEN PHARMA BIOTECH**, Parc D'Activites du Plateau de Signes CD N° 402, 83870, Signes, Francia**sanofi-aventis Argentina S.A.**

Av. Int. Tomkinson 2054, (B1642EMU) San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Tel: (011) 4732 5000

Bajo licencia de **IPSEN Pharma SAS, París, Francia**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 48110

VENTA BAJO RECETA

Dirección Técnica: Verónica Aguilar, Farmacéutica

Importado y comercializado por **sanofi-aventis de Chile S.A.**

Av. Presidente Riesco N° 5435, Of 1802, Las Condes, Santiago.

Bajo licencia de **IPSEN Pharma SAS, París, Francia**

Reg. I.S.P. N° F-17956/10

Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A.

Distribuido por **NOVOFARMA SERVICE S.A.**, Av. Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago.

Centro de Información Toxicológica 56 (2) 6353800

sanofi-aventis Uruguay S.A.

Ellaury 938 - 11300 - Montevideo

Reg. M.S.P. N° 39389 - Ley 15.443

Venta bajo receta profesional - Ley 15.443

Dirección Técnica: Dra. Q.F. Graciela Chain

sanofi-aventis de Colombia S.A., Bogotá.

RA
CZ

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



5711



sanofi-aventis de Guatemala S.A.

sanofi-aventis de la Republica Dominicana S.A.


sanofi-aventis del Peru S.A.,

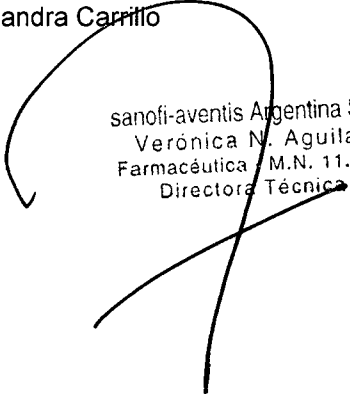
Calle Los Sauces N° 374, Torre Roja C-2 Of 303, Lima 27 – Perú. Telf.: 411-4710.
QFF. Dra. Celia Linares

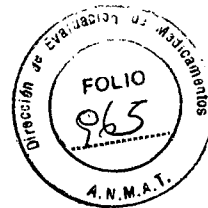
sanofi-aventis de Venezuela S.A.,

Registrado en el MPPS bajo el N° E.F.38.646/11
RIF J-30308848-1, Farmacéutico Patrocinante: Dra. Sandra Carrillo

RA
CS


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada


sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica M.N. 11.956
Directora Técnica



PROYECTO DE ROTULOS

**Somatuline® Autogel®
Lanreotida 120**

Solución inyectable de liberación prolongada en jeringa prellenada – vía subcutánea profunda

Industria Francesa

Contenido: **1 jeringa prellenada con sistema de seguridad**

COMPOSICIÓN

Cada jeringa prellenada de 0,5 ml contiene:

Lanreotida (como acetato) 120 mg

Ácido acético glacial (para ajuste del pH)

Agua para inyección c.s.p.

POSOLÓGIA: Según prescripción médica.

CONSERVACIÓN

Consérvese en su envase original en heladera (2°C - 8°C). No congelar.

Después de abrir el producto por primera vez: utilizarlo inmediatamente.

Lote:

Vence:

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. Int. Tomkinson 2054, (B1642EMU) San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Tel: (011) 4732 5000

Bajo licencia de **IPSEN Pharma SAS, París, Francia**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 48110

VENTA BAJO RECETA

Dirección Técnica: Verónica Aguilar, Farmacéutica

Importado y comercializado por **sanofi-aventis de Chile S.A.**

Av. Presidente Riesco N° 5435, Of 1802, Las Condes, Santiago.

Bajo licencia de **IPSEN Pharma SAS, París, Francia**

Reg. I.S.P. N° F-17958/10

Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A.

Distribuido por **NOVOFARMA SERVICE S.A.**, Av. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago.

Centro de Información Toxicológica 56 (2) 6353800

sanofi-aventis Uruguay S.A.

Ellaury 938 - 11300 - Montevideo

Reg. M.S.P. N°39390 - Ley 15.443

Venta bajo receta profesional - Ley 15.443

Dirección Técnica: Dra. Q.F. Graciela Chain

sanofi-aventis de Colombia S.A., Bogotá.

sanofi-aventis de Guatemala S.A.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

5711



sanofi-aventis de la Republica Dominicana S.A.

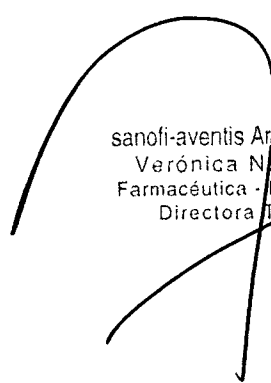
sanofi-aventis del Peru S.A.,

Calle Los Sauces N° 374, Torre Roja C-2 Of 303, Lima 27 – Perú. Telf.: 411-4710.
QFF. Dra. Celia Linares

sanofi-aventis de Venezuela S.A.,

Registrado en el MPPS bajo el N° E.F.38.647/11
RIF J-30308848-1, Farmacéutico Patrocinante: Dra. Sandra Carrillo


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada


sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

RA
GZ



5711



PROYECTO DE PROSPECTO

**Somatuline® Autogel®
Lanreotida 60 – 90 – 120 mg**

Solución inyectable de liberación prolongada en jeringa prellenada – vía subcutánea profunda

Industria Francesa

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Somatuline® Autogel®	60 mg	90 mg	120 mg
Cada jeringa prellenada de 0,5 ml contiene:			
Lanreotida (como lanreotida acetato)	60 mg(*)	90 mg(*)	120 mg(*)
(*) que corresponde a 24,6 mg de lanreotida base por 100 mg de solución			
Ácido acético glacial (para ajuste del pH)			
Agua para inyectables c.s.			

Solución blanca a amarilla pálida, viscosa sobresaturada en una jeringa prellenada **con un sistema automático de seguridad, lista para ser utilizada.****ACCION TERAPÉUTICA**Inhibidor de la Hormona de crecimiento,
Clasificación ATC: H01CB03.**INDICACIONES**

- Tratamiento de pacientes con acromegalia en los que el tratamiento convencional es inadecuado o ineficaz.
- Tratamiento de los síntomas clínicos asociados a los tumores neuroendócrinos (tumores carcinoides, VIPomas, gastrinomas, glucagonomas, insulinomas).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas**

Lanreotida es un octapéptido análogo de la somatostatina natural. Al igual que la somatostatina, lanreotida es un inhibidor de diversas funciones endocrinas, neuroendocrinas, exócrinas y paracrinas. Muestra una alta afinidad de unión por los receptores de somatostatina humana (SSTR) 2, 3 y 5, y una afinidad reducida para los receptores SSTR 1 y 4. La actividad en los receptores SSTR 2 y 5 es el principal mecanismo considerado como responsable de la inhibición de GH.

Lanreotida, al 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. Lanreotida inhibe considerablemente el incremento inducido por los alimentos en el flujo sanguíneo de la arteria mesentérica superior y el flujo sanguíneo de la vena porta. Lanreotida 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.

En los estudios clínicos, los niveles séricos de lanreotida de 2 ng/ml fueron capaces de suprimir GH hasta <2,5 ng/ml en más del 59% de los pacientes estudiados. Los niveles séricos de lanreotida de 3,5 ng/ml fueron capaces de suprimir GH hasta <2,5 ng/ml en más del 81% de los pacientes estudiados.

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 13 l. El *clearance* total fue de 20 l/h, la vida media terminal de 2,5 horas y el tiempo de residencia medio fue de 0,68 horas.

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; 8,38 y 6,78 ng/ml. Estos valores de C_{max} se logran durante el primer día

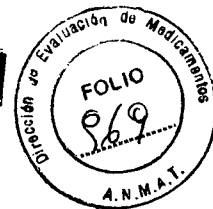
Última revisión: Somatuline_sav006/Jul11 – Aprobado por Disposición N°

Página 1 de 11

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderadasanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



5711



después de la administración a 8, 12 y 7 horas (valores medios). Desde el pico, los niveles séricos de concentraciones de lanreotida disminuyen lentamente luego de una cinética de primer orden con una vida media de eliminación terminal de 23,1; 27,5 y 33,0 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 77,9; 75,7 y 82,6 %.

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 C_{max} se alcanzan durante el primer día posterior a la administración a 0,25, 0,25 y 0,98 días. Desde el pico los niveles séricos de concentraciones de lanreotida disminuyen lentamente luego de 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 reiteradas cada 4 semanas los valores promedio de C_{max} en estado estable fueron 3,8, 5,7 y 7,7 ng/ml para 60; 90 y 120 mg respectivamente, los valores promedio de C_{min} obtenidos fueron de 1,8; 2,5 y 3,8 ng/ml. El pico a través del índice de fluctuación fue moderado y osciló entre el 81 y el 108%.

El perfil farmacocinético de lanreotida parece ser similar para la vía de inyección subcutánea e intramuscular. Se recomienda la administración por vía subcutánea profunda (véase "Posología y Forma de Administración"), dado que con la inyección subcutánea superficial se observó frecuentemente induración en el sitio de la inyección.

Datos preclínicos de seguridad

Los estudios *in vitro* y de toxicología animal no han demostrado ningún potencial tóxico específico para la lanreotida. Los efectos observados se consideran relacionados con las propiedades farmacéuticas de la lanreotida sobre el sistema endócrino.

La lanreotida no fue teratogénico en ratas y conejos. 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Acromegalia:

En pacientes que reciben un análogo de somatostatina por primera vez, la dosis inicial recomendada es de 60 mg de lanreotida administrado cada 28 días.

De allí en adelante, para todos los pacientes, la dosis debe ser individualizada de acuerdo con la respuesta del paciente (según se considere en función de la reducción de la sintomatología y/o la reducción de los niveles de la GH y/o del IGF1).

Si la respuesta deseada no se obtiene luego de transcurridos 3 meses, puede incrementarse la dosis. La dosis máxima recomendada de Somatuline® Autogel® es de 120 mg cada 28 días.

Si se logra un control completo (con base en los niveles de GH inferiores a 1 ng/ml, niveles normalizados del IGF1 y/o desaparición de los síntomas), la dosis puede reducirse.

En pacientes bien controlados con lanreotida, Somatuline® Autogel® 120 mg se puede inyectar 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.

Debe realizarse un estrecho monitoreo a largo plazo de los síntomas, los niveles de la GH y del IGF1 como se indica clínicamente.

Tumores neuroendocrinos

En pacientes que reciben un análogo de somatostatina por primera vez, la dosis inicial recomendada es de 60 mg de Somatuline® Autogel® administrado cada 28 días.

Última revisión: Somatuline_sav006/Jul11 – Aprobado por Disposición N°

Página 2 de 11

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Canton
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



5711



De allí en adelante, para todos los pacientes, la dosis debe adaptarse de acuerdo con la respuesta del paciente. Como máximo, se recomienda administrar Somatuline® Autogel® 120 mg cada 28 días.

En pacientes bien controlados con lanreotida, Somatuline® Autogel 120 mg se puede inyectar 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 que están bien controlados con Somatuline® Autogel® 90 mg inyectado cada 28 días, pueden ser tratados con Somatuline® Autogel® 120 mg cada 42 días.

Debe realizarse un monitoreo estricto de los síntomas cuando se cambie el tratamiento a un intervalo de dosificación prolongado.

Pacientes con insuficiencia hepática/renal y de edad avanzada.

Los pacientes con insuficiencia renal severa muestran una disminución de aproximadamente 2 veces en el *clearance* sérico total de lanreotida, con un aumento consiguiente en la vida media y el AUC. En la insuficiencia hepática, se observa un aumento del volumen de distribución y la media del tiempo de residencia, pero no hay ninguna diferencia en el *clearance* total o en el AUC.

Los pacientes de edad avanzada muestran un incremento de la vida media y la media del tiempo de residencia en comparación con los pacientes jóvenes sanos. Debido a la amplia ventana terapéutica de lanreotida, no es necesario modificar la dosis en estas circunstancias.

Niños y adolescentes.

En la actualidad, no hay experiencia de administración de Somatuline® Autogel® en niños y adolescentes, por lo tanto, no se puede recomendar el uso de Somatuline® Autogel® en niños y adolescentes.

Método de Administración

Somatuline® Autogel® debe ser inyectada por vía subcutánea profunda en el cuadrante superior externo del glúteo 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 externa superior del muslo por el paciente o bien por vía subcutánea profunda en el cuadrante externo superior del muslo por una persona capacitada.

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

Independientemente del sitio, no debe pellizcarse la piel y la aguja de la inyección 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.


INSTRUCCIONES DE USO

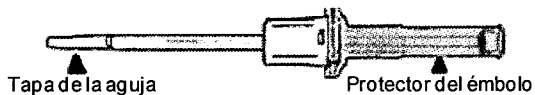
POR FAVOR, LEA TODAS LAS INSTRUCCIONES DETENIDAMENTE ANTES DE COMENZAR A APLICAR LA INYECCIÓN.

SOMATULINE® AUTOGEL® se suministra en una jeringa prellenada lista para su uso con un sistema automático de seguridad que bloquea la aguja automáticamente después de la administración del producto, para evitar posibles pinchazos después de su utilización.

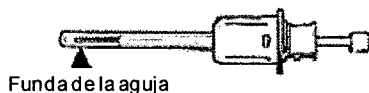
sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

RA
CA


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

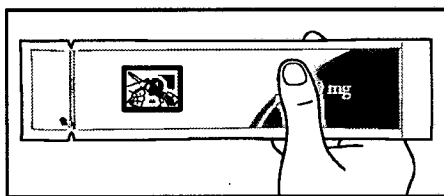


Antes de utilizar

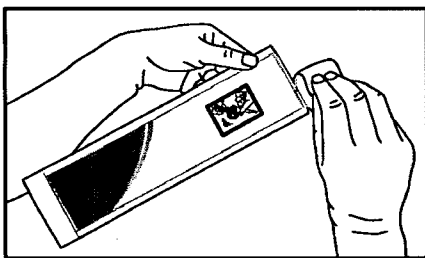


Después de utilizar (aguja en la funda)

1. Retire SOMATULINE® AUTOGEL® del refrigerador 30 minutos antes de su administración. Mantener el sobre cerrado hasta el momento de aplicar la inyección.
2. Antes de abrir el sobre, compruebe que esté intacto y que el medicamento no haya vencido. La fecha de vencimiento está impresa en la caja de cartón externa y en el sobre.
NO UTILIZAR SI EL MEDICAMENTO ESTÁ VENCIDO O SI EL SOBRE PROTECTOR ESTÁ DAÑADO DE ALGUNA MANERA.




3. Lávese las manos y asegúrese de disponer de un espacio despejado para la preparación.
4. Quite el protector y saque la jeringa prellenada. Rasgue el sobre para abrirlo y retire la jeringa prellenada.

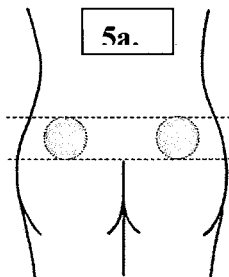


5. Seleccione un sitio de inyección:
 - 5.a. El cuadrante superior externo de la nalga (para la aplicación de la inyección por parte de un profesional del cuidado de la salud (PCS) o de alguna otra persona como por ejemplo algún miembro de la familia o amigo entrenados para la aplicación), o
 - 5.b. La parte superior externa del muslo (en caso de que usted mismo se aplique la inyección).

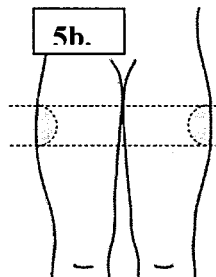
RA
cy


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada


sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



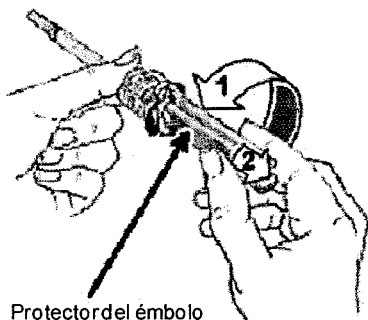
Inyección aplicada por un profesional del cuidado de la salud o una persona entrenada



Auto-inyección

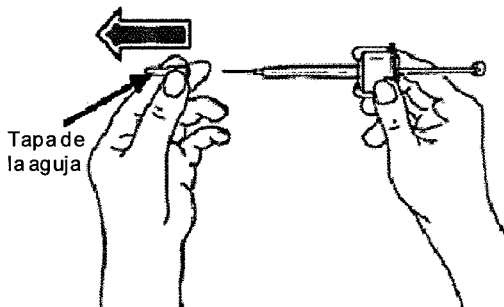
- Alterne el sitio de la inyección entre el lado derecho y el lado izquierdo cada vez que reciba una inyección de SOMATULINE® AUTOGEL®.

- Desinfecte el sitio de la inyección sin frotar la piel.
- Gire y quite el protector del émbolo y deséchelo.



Protector del émbolo

- Quite la tapa de la aguja y deséchela.



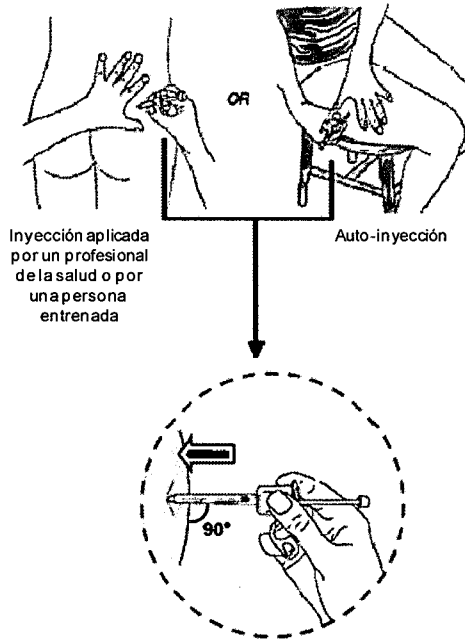
- Mantener la piel tirante alrededor del sitio de la inyección utilizando el pulgar y el índice. Sin plegar ni presionar la piel en el sitio de la inyección, inserte rápidamente la aguja en toda su longitud (inyección subcutánea profunda), de forma perpendicular a la piel.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón

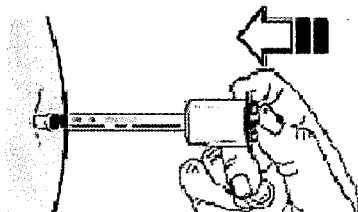
Última revisión: Somatuline_sav006/Jul11 -- Aprobado por Disposición N°

RA
CV

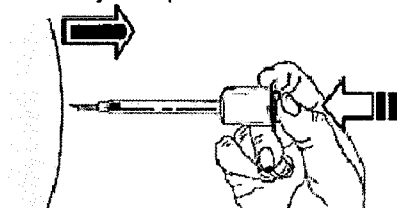


10. Inyecte el fármaco lentamente. Suelen ser necesarios 20 segundos. Inyectar toda la dosis hasta que el émbolo llegue hasta el final. En este punto, usted oír un "click".

Nota: mantenga la presión sobre el émbolo con el pulgar para evitar la activación del sistema automático de seguridad.



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



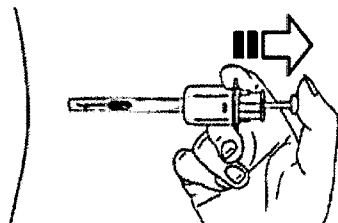
12. Luego deje de presionar sobre el émbolo. La aguja se retraerá automáticamente dentro de la funda donde quedará bloqueada en forma permanente.

RA

W

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica M.N. 11.956
Directora Técnica



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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al lanreotida o a los péptidos relacionados o a cualquier ingrediente o a cualquiera de los demás ingredientes de Somatuline® Autogel®.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS ESPECIALES PARA SU USO

Los estudios de farmacología animal y humana demuestran que la 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 y el tratamiento de los pacientes con diabetes debe ser ajustado según corresponda. En los pacientes insulín dependientes, se pueden reducir los requerimientos de insulina (inicialmente puede reducirse un 25%), debiendo ser adaptada y controlada de acuerdo a la glucemia.

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.

La lanreotida puede reducir la motilidad de la vesícula biliar. Por lo tanto, se recomienda practicar una ecografía de la vesícula biliar al inicio del tratamiento y periódicamente, cada seis meses, de allí en adelante. En caso de presentarse litiasis biliar, es generalmente asintomática. Los cálculos sintomáticos deben tratarse según lo indicado clínicamente.

En pacientes con tumores carcinoides, no debe prescribirse lanreotida antes de excluir la presencia de un tumor intestinal obstructivo.

Lanreotida puede llevar a una disminución de la frecuencia cardíaca sin alcanzar necesariamente el umbral de la bradicardia (<60 latidos por minuto) en pacientes con un problema cardíaco subyacente. En pacientes que sufrían de trastornos cardíacos antes de iniciar la administración de lanreotida, puede presentarse bradicardia sinusal y por lo tanto debe controlarse la frecuencia cardíaca.

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 gastrointestinales de Somatuline® Autogel® pueden reducir la absorción intestinal de medicamentos administrados de forma concomitante.

La administración concomitante de la inyección de lanreotida con ciclosporina puede reducir los niveles de ciclosporina en sangre, por lo tanto los niveles de ciclosporina en sangre deben ser monitoreados.

Las interacciones con compuestos altamente unidos al plasma son poco probables teniendo en cuenta la unión moderada de la lanreotida a las proteínas séricas (media de 78% de unión sérica).

Última revisión Somatuline_sav006/Jul11 – Aprobado por Disposición N°

Página 7 de 11

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Canton
Aprobada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

La administración concomitante de lanreotida y bromocriptina aumenta la disponibilidad de la bromocriptina. Los datos publicados limitados indican que los análogos de la somatostatina podrían reducir el *clearance* metabólico de los compuestos conocidos por ser metabolizados por las enzimas del citocromo P450, lo cual puede deberse a la supresión de la hormona de crecimiento. Dado que no puede descartarse que la lanreotida pueda tener este efecto, otros productos medicinales principalmente metabolizados por CYP3A4 y que tienen un bajo índice terapéutico (por ejemplo, terfenadina) deben utilizarse por lo tanto con precaución.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados con respecto al uso de la lanreotida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductiva (véase *Propiedades Farmacológicas: Datos preclínicos de seguridad*). Se desconoce el riesgo potencial para humanos. Lanreotida no debe utilizarse durante el embarazo salvo que sea indispensable.

Lactancia

No se sabe si la lanreotida se excreta a través de la leche materna. Por lo tanto, las mujeres tratadas con lanreotida no deben amamantar.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha realizado ningún estudio sobre el efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

EFFECTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas relacionadas con Somatuline® Autogel® durante los ensayos clínicos son consistentes con las que se han observado con otras formulaciones de lanreotida de liberación prolongada y son predominantemente gastrointestinales. Las reacciones adversas informadas más comúnmente en ensayos clínicos son diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, flatulencia, colelitiasis y cefalea. Estas reacciones son por lo general leves y transitorias.

Los efectos indeseables se enumeran bajo la clasificación por sistema de órganos correspondiente. Las frecuencias de los efectos indeseables se proporcionan de acuerdo con la convención siguiente: Muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$), muy raros ($< 1/10,000$).

Trastornos de la nutrición y del metabolismo

Comunes: hipoglucemia o hiperglucemia (véase "*Precauciones y Advertencias especiales para su uso*"), anorexia

Poco comunes: Diabetes mellitus agravada

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes: Cefalea

Comunes: Mareos

Trastornos cardíacos

Comunes: Bradicardia sinusal (véase "*Precauciones y Advertencias especiales para su uso*")

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes: Diarrea o deposiciones blandas, dolor abdominal, náuseas, vómito, dispepsia, flatulencia

Comunes: Estreñimiento.

Poco comunes: Pancreatitis aguda, esteatorrea, tenesmo

Trastornos hepato-biliares

Muy comunes: Colelitiasis (véase "*Precauciones y Advertencias especiales para su uso*")

Comunes: Aumento de la bilirrubina

Trastornos de la piel

Última revisión: Somatuline_sav006/Jul11 – Aprobado por Disposición N°  



5711



Poco comunes: Reacción alérgica de la piel, caída del cabello.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Comunes: Fatiga, reacción en el sitio de inyección

Poco comunes: Nódulo en el sitio de la inyección, sensación de calor, somnolencia, dolor de piernas, disminución de la libido, aumento de la sudoración.

Pueden producirse reacciones en el sitio de inyección. Las reacciones en el sitio de la inyección pueden producirse después de la administración de la inyección subcutánea de Somatuline® Autogel® en el glúteo. Cuando se realizó una investigación específica, se informaron dolor, enrojecimiento, picazón y endurecimiento en el sitio de la inyección 30 minutos después de la dosificación en hasta el 8%, 5%, 5% y 19% de los pacientes respectivamente. Después de 3 intervalos de dosis, estos síntomas o signos se redujeron al 6%, 2%, 3% y 9% de los pacientes o menos. En todos los casos, los síntomas se describieron como leves.

La experiencia de seguridad post-marketing no identificó otra información significativa con excepción de que han sido reportados raramente episodios de malestar con signos de disautonomía posteriores a la inyección. Se informaron casos aislados de reacciones serias en el sitio de la inyección asociadas con inflamación/infección. En raras ocasiones, se reportaron endurecimiento persistente en el sitio de la inyección.

En casos excepcionales también se han reportado efectos cardiovasculares incluyendo infarto de miocardio (véase "Sobredosis"), episodios de hipertensión y taquicardia ventricular con otras formulaciones de lanreotida de liberación prolongada.

SOBREDOSIS

En ensayos clínicos, se administró lanreotida en dosis de hasta 15 mg por día sin eventos adversos serios relacionados con el tratamiento. La experiencia humana de sobredosis de formas de liberación prolongada de lanreotida se limita a un informe de caso no confirmado de sobredosis donde se informó que un paciente había recibido una inyección intramuscular de la formulación de liberación prolongada de 30 mg en forma diaria durante dos meses (en lugar de 1 inyección cada 7 a 14 días). Una semana después de interrumpir la terapia, el hombre de 52 años de edad con antecedentes de acromegalia, diabetes mellitus e hipertensión arterial sufrió un infarto cardíaco fatal.

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 (léanse al final del prospecto).

CONSERVACIÓN

Consérvese en su envase original en heladera (2°C - 8°C). No congelar.

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.

PRESENTACIONES

Envases con 1 jeringa prellenada.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. Int. Tomkinson 2054, (B1642EMU) San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Tel: (011) 4732 5000

Última revisión: Somatuline_sav006/Jul11 – Aprobado por Disposición N.º Argentina, Página 9 de 11

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



5711



Bajo licencia de **IPSEN Pharma SAS, París, Francia**
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 48110

VENTA BAJO RECETA

Dirección Técnica: Verónica Aguilar, Farmacéutica

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DEL:

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

Importado y comercializado por **sanofi-aventis de Chile S.A.**

Av. Presidente Riesco N° 5435, Of 1802, Las Condes, Santiago.

Bajo licencia de **IPSEN Pharma SAS, París, Francia**

Reg. I.S.P. N° F-17957/10 (60mg), N° F-17956/10 (90mg), N° F-17958/10 (120mg)

Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A.

Distribuido por **NOVOFARMA SERVICE S.A.**, Av. Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago.

Centro de Información Toxicológica 56 (2) 6353800

sanofi-aventis Uruguay S.A.

Ellauri 938 - 11300 - Montevideo

Reg. M.S.P. N° 39388 (60 mg) - N° 39389 (90 mg) - N° 39390 (120 mg) - Ley 15.443

Venta bajo receta profesional - Ley 15.443

Dirección Técnica: Dra. Q.F. Graciela Chaín

EN CASO DE INGESTA ACCIDENTAL O SOBREDOSIS COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO (CIAT): HOSPITAL DE CLÍNICAS, Av.

Italia s/n, Piso 7, Teléfono 1722.

sanofi-aventis de Colombia S.A., Bogotá.

sanofi-aventis de Guatemala S.A.

sanofi-aventis de la Republica Dominicana S.A.

sanofi-aventis del PeruS.A.,

Calle Los Sauces N° 374, Torre Roja C-2 Of 303, Lima 27 – Perú. Telf.: 411-4710.

QFF. Dra. Celia Linares

sanofi-aventis de Venezuela S.A.,


Registrado en el MPPS bajo el N° E.F.38.645/11 (60mg), N° E.F.38.646/11 (90mg), N°

E.F.38.647/11 (120mg)

RIF J-30308848-1, Farmacéutico Patrocinante: Dra. Sandra Carrillo

Última Revisión: Somatuline_sav006/Jul11 – Aprobado por Disposición N°


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Caritón
Apoderada


sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

Última revisión: Somatuline_sav006/Jul11 – Aprobado por Disposición N°

Página 10 de 11