

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IPSTYL 30mg/2ml polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 30mg di lanreotide, in forma di lanreotide acetato.

Dopo ricostituzione con il solvente, 1ml di sospensione contiene 15mg di lanreotide, come lanreotide acetato.

Ogni flaconcino contiene 2,64 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Polvere: liofilizzato quasi bianco con la presenza di bolle sulla superficie.

Solvente: soluzione limpida incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipstyl 30mg è indicato per:

- Trattamento dell'acromegalia

Nei pazienti in attesa di intervento chirurgico o qualora la secrezione dell'ormone della crescita non risulti normalizzata in seguito ad intervento chirurgico o radioterapia

- Trattamento dei sintomi clinici dei tumori carcinoidi

- Trattamento degli adenomi tireotropi primari

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere adattato a ciascun paziente in ambiente specialistico.

Tenuto conto della variabilità della sensibilità dei tumori agli analoghi della somatostatina si raccomanda di iniziare il trattamento con una iniezione test per valutare la qualità della risposta (secrezione di GH, sintomi in rapporto al tumore carcinoidale, secrezione tumorale, ecc.). Una mancata risposta a questa prima iniezione obbliga a riconsiderare l'utilità del trattamento.

Acromegalia

- Nei pazienti in attesa di intervento chirurgico
Lo schema di somministrazione della formulazione a rilascio prolungato può essere fissato inizialmente in una iniezione intramuscolare ogni 10 giorni.
- Dopo intervento chirurgico e/o radioterapia
Lo schema di somministrazione della formulazione a rilascio prolungato può essere fissato inizialmente in una iniezione intramuscolare ogni 14 giorni: in caso di risposta insufficiente, valutata in base ai tassi di ormone della crescita e di IGF-1 (misurati prima dell'iniezione successiva), lo schema di trattamento può comportare un'iniezione ogni 10 giorni.

Tumori carcinoidi

Lo schema di somministrazione della formulazione a rilascio prolungato può essere fissato inizialmente in una iniezione intramuscolare ogni 14 giorni. In caso di risposta insufficiente, valutata in base ai sintomi clinici (vampate di calore, diarrea) l'intervallo può essere ridotto ad una iniezione ogni 10 giorni.

Adenomi tireotropi primari

Lo schema di somministrazione della formulazione a rilascio prolungato può essere fissato inizialmente in una iniezione intramuscolare ogni 14 giorni. In caso di risposta insufficiente, valutata in base ai livelli di ormone tiroideo e TSH, l'intervallo può essere ridotto ad una iniezione ogni 10 giorni.

Alterata funzionalità renale e/o epatica

I pazienti con alterata funzionalità renale e/o epatica non necessitano aggiustamento di dosaggio grazie all'ampia finestra terapeutica del lanreotide (vedere sezione 5.2)

Pazienti anziani

I pazienti anziani non necessitano aggiustamento di dosaggio grazie all'ampia finestra terapeutica del lanreotide (vedere sezione 5.2).

Popolazione pediatrica

Ipstyl 30mg non è raccomandato per l'uso in bambini ed adolescenti a causa della mancanza di dati di efficacia e sicurezza in questa popolazione.

Metodo di somministrazione

Ipstyl 30mg viene somministrato con iniezione intramuscolare nel quadrante superiore esterno del gluteo.

È necessario alternare il sito per l'iniezione intramuscolare tra la parte sinistra e la parte destra.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del prodotto prima della somministrazione per le istruzioni per l'uso, la manipolazione e per l'eliminazione, vedere sezione 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai peptidi correlati alla somatostatina o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Lanreotide può ridurre la motilità della colecisti e portare alla formazione di calcoli biliari; è necessario quindi monitorare periodicamente i pazienti.

Ci sono state segnalazioni post marketing di calcoli biliari con conseguenti complicazioni, tra cui colecistite, colangite e pancreatite, che richiedono colecistectomia nei pazienti che assumono lanreotide. Se si sospetta complicazioni della colelitiasi, interrompere lanreotide e trattare in modo appropriato.

Studi farmacologici sugli animali e sull'uomo hanno mostrato che lanreotide, come la somatostatina ed altri analoghi della somatostatina, inibisce la secrezione dell'insulina e del glucagone. Nei pazienti trattati con lanreotide si può verificare quindi ipoglicemia o iperglicemia. I livelli di glucosio nel sangue devono essere monitorati quando si inizia il trattamento con lanreotide o quando la dose viene modificata e, se necessario, qualsiasi trattamento anti-diabetico deve essere adattato.

Sono state osservate lievi diminuzioni della funzionalità tiroidea durante il trattamento con lanreotide nei pazienti acromegalici, sebbene l'ipotiroidismo clinico sia raro. Test sulla funzionalità tiroidea sono raccomandati quando clinicamente indicati.

Nei pazienti senza preesistenti problemi cardiaci lanreotide può portare ad una diminuzione della frequenza cardiaca, senza necessariamente raggiungere la soglia della bradicardia. Nei pazienti affetti da patologie cardiache prima del trattamento con lanreotide, si può verificare bradicardia sinusale. È necessario prestare attenzione quando si inizia il trattamento con lanreotide nei pazienti con bradicardia (vedere sezione 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli effetti farmacologici a livello gastrointestinale del lanreotide possono portare ad una riduzione dell'assorbimento intestinale di farmaci co-somministrati, inclusa la ciclosporina.

La somministrazione concomitante di ciclosporina con lanreotide può diminuire la biodisponibilità relativa della ciclosporina e quindi potrebbe essere necessario un aggiustamento nella dose di quest'ultima per mantenerne i livelli terapeutici.

Interazioni con farmaci fortemente legati alle proteine plasmatiche sono improbabili in considerazione del moderato legame del lanreotide alle proteine sieriche.

Dati limitati provenienti da pubblicazioni indicano che la somministrazione concomitante degli analoghi della somatostatina e bromocriptina, potrebbe aumentare la disponibilità di quest'ultima.

La somministrazione concomitante di farmaci che inducono bradicardia (ad esempio beta- bloccanti) può avere un effetto aggiuntivo alla debole riduzione della frequenza cardiaca associata al lanreotide. Potrebbe essere necessario aggiustare il dosaggio di tali farmaci.

I limitati dati disponibili provenienti da pubblicazioni indicano che gli analoghi della somatostatina possono diminuire la clearance metabolica dei composti noti per essere metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450, probabilmente a causa della soppressione dell'ormone della crescita. Poiché non si può escludere che lanreotide abbia questi effetti, devono essere utilizzati con cautela anche altri farmaci, metabolizzati principalmente dal CYP3A4, e che hanno un indice terapeutico basso (es. quinidina, terfenadina).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Dati non clinici

Studi sugli animali non hanno mostrato effetti teratogeni associati al lanreotide durante l'organogenesi.

Dati clinici

I dati su un numero limitato di donne in stato di gravidanza esposte al farmaco, indicano che non si sono verificati effetti indesiderati dovuti al lanreotide sulla gravidanza o sulla salute del feto/del neonato. Ad oggi, non sono disponibili ulteriori dati epidemiologici.

Poiché gli studi sugli animali non sempre sono predittivi della risposta nell'uomo, lanreotide deve essere somministrato alle donne in stato di gravidanza solo se strettamente necessario.

Allattamento

Non è noto se il farmaco sia escreto nel latte umano. Poiché molti farmaci sono escreti nel latte umano, è necessario prestare attenzione quando viene somministrato lanreotide in donne che stanno allattando al seno.

Fertilità

Nel ratto femmina è stata osservata una ridotta fertilità a causa dell'inibizione della secrezione del GH con dosi più elevate rispetto alle dosi terapeutiche utilizzate nell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nonostante non siano stati stabiliti effetti sulla capacità di guidare e di utilizzare macchinari, con Ipstyl 30mg sono state segnalate vertigini. Se un paziente ne soffre, non deve guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati segnalati da pazienti affetti da acromegalia e da tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEP-NETs) trattati, in studi clinici, con lanreotide, sono elencati nella tabella sotto riportata, nella corrispondente classificazione sistemica organica ed in accordo alla seguente classificazione: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100 - < 1/10$); non comune ($\geq 1/1,000 - < 1/100$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

In seguito al trattamento con lanreotide, le più comuni reazioni avverse attese correlate al farmaco, sono: disturbi gastrointestinali (quelli più comunemente riportati sono diarrea e dolore addominale, di solito di grado lieve o moderato e transitorio), colelitiasi (spesso asintomatica) e reazioni al sito di iniezione (dolore, noduli ed indurimento).

Il profilo degli effetti indesiderati per tutte le indicazioni è simile.

Classificazione sistemica organica	Molto Comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1,000 - < 1/100$)	Esperienza post-marketing (frequenza non nota)
<i>Infezioni ed infestazioni</i>				Ascesso al sito di iniezione
<i>Disturbi del metabolismo e della</i>		Ipoglicemia, diminuzione		

<i>nutrizione</i>		dell'appetito**, iperglicemia, diabete mellito		
<i>Disturbi psichiatrici</i>			Insomnia*	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Capogiri, mal di testa, letargia**		
<i>Patologie cardiache</i>		Bradicardia sinusale*		
<i>Patologie vascolari</i>			Vampate di calore*	
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Diarrea, perdita di feci*, dolore addominale	Nausea, vomito, costipazione, flatulenza, distensione addominale, disturbi addominali*, dispepsia, steatorrea**	Feci chiare*	Pancreatite
<i>Patologie epatobiliari</i>	Colelitiasi	Dilatazione biliare*		Colecistite Colangite
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		Dolore muscolo-scheletrico**, mialgia**		
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Alopecia, ipotricosi*		
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		Astenia, fatica, reazioni al sito di iniezione (dolore, tumefazione, indurimento, nodulo, prurito)		
<i>Esami diagnostici</i>		Aumento dei valori di ALAT*, valori anomali di ASAT* e ALAT*, aumento della bilirubina* e del glucosio* plasmatici, aumento dell'emoglobina glicosilata*, perdita di peso,	Aumento dei valori di ASAT*, aumento della fosfatasi alcalina plasmatica*, valori anomali di bilirubina plasmatica*, diminuzione del sodio plasmatico*	

		diminuzione degli enzimi pancreatici**		
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>				Reazioni allergiche (inclusi angioedema, anafilassi, ipersensibilità)

*Sulla base di studi condotti in pazienti acromegalici.

** sulla base di studi condotti in pazienti con GEP_NETs.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, è indicato il trattamento sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormone anticrescita

Codice ATC: H01CB03

Lanreotide è un octapeptide, analogo della somatostatina naturale. Come la somatostatina naturale, lanreotide è un peptide inibitore di numerose funzioni endocrine, neuroendocrine, esocrine e paracrine; presenta una elevata affinità di legame per i recettori umani della somatostatina (SSTR) 2 e 5 ed una ridotta affinità di legame per i recettori umani SSTR1, 3 e 4. L'attività a livello dei recettori umani SSTR2 e 5 è il meccanismo principale ritenuto responsabile dell'inibizione del GH.

La sua selettività più marcata nei confronti della secrezione dell'ormone della crescita, rispetto a quella dell'insulina, lo rende un prodotto adatto al trattamento dell'acromegalia. Attraverso l'inibizione della sintesi dell'ormone stimolante la tiroide (TSH), lanreotide ha normalizzato anche la funzionalità tiroidea in pazienti con adenomi TSH secernenti.

D'altra parte l'azione inibitrice del Lanreotide sulla secrezione esocrina intestinale, sugli ormoni digestivi e sui meccanismi di proliferazione cellulare lo rende particolarmente interessante nel trattamento sintomatico dei tumori neuroendocrini dell'apparato gastroenterico in particolare i carcinoidi.

Lanreotide, come la somatostatina, possiede una generale azione anti-secretoria esocrina. Inibisce la secrezione basale di motilina, del peptide inibitore gastrico e del polipeptide pancreatico, ma non possiede un effetto significativo sulla stimolazione della secrezione di gastrina o secretina. Lanreotide inibisce in modo marcato l'aumento indotto dal pasto sia del flusso di sangue nell'arteria mesenterica superiore sia del flusso venoso portale. Lanreotide inibisce in modo significativo la secrezione di acqua, sodio, potassio e cloro indotta dalle

prostaglandine E1 a livello del digiuno. Nei pazienti acromegalici trattati a lungo termine lanreotide riduce i livelli di prolattina.

Il Lanreotide è nettamente più attivo della somatostatina naturale e presenta una durata d'azione notevolmente più protratta.

5.2 Proprietà Farmacocinetiche

Gli intrinseci parametri di farmacocinetica di lanreotide dopo la somministrazione endovenosa in volontari sani indicano una distribuzione extravascolare limitata, con un volume di distribuzione allo steady-state di 16,1 L. La clearance totale era di 23,7 l/h, l'emivita finale di 1,14 ore ed il tempo medio di permanenza di 0,68 ore.

Negli studi sulla valutazione dell'escrezione, meno del 5% del lanreotide risultava escreto nell'urina e meno dello 0,5% rimaneva invariato nelle feci, indicando quindi una certa escrezione biliare.

Il profilo plasmatico di una singola dose di Ipstyl 30mg a rilascio prolungato, somministrata per via i.m. in volontari sani, è caratterizzato da una prima fase di liberazione rapida, corrispondente al rilascio del peptide legato alla superficie delle microsfeere e successivamente da una seconda fase di rilascio, seguita da un calo molto lento provocato dal rilascio prolungato del principio attivo catturato nelle microparticelle che costituiscono il medicinale. Dopo un iniziale picco di concentrazione sierica di $8,5 \pm 4,7$ ng/ml ottenuto 1-2 ore dopo la somministrazione del farmaco, i livelli sierici diminuiscono nei giorni 1-3 per poi aumentare nei giorni fra 3-5 fino ai giorni 14-21 mostrando uno "pseudo-plateau" con i livelli sierici, durante questo periodo, per lo più intorno al valore di 1ng/mL.

Il rilascio prolungato è descritto dal tempo medio di permanenza di $15,0 \pm 1,6$ giorni ed una emivita di $5,0 \pm 2,3$ giorni.

Il profilo farmacocinetico nei pazienti acromegalici dopo singola somministrazione di Ipstyl 30mg a rilascio prolungato è comparabile a quello ottenuto nei volontari sani.

Anche il profilo farmacocinetico dopo somministrazioni ripetute è stato studiato in pazienti acromegalici. Il livello di steady-state è ottenuto dopo la quarta dose consecutiva, con un picco di $10,9 \pm 4,4$ ng/mL circa 2 ore dopo la somministrazione e quindi uno "pseudo-plateau" seguito da una cinetica di primo ordine. Il valore minimo medio e le concentrazioni medie sieriche allo steady-state sono $2,2 \pm 0,7$ e $2,8 \pm 0,8$ ng/mL rispettivamente e non è stato osservato accumulo (Rac = 2,2).

Alterata funzionalità renale e/o epatica

I soggetti con grave alterazione della funzionalità renale presentano una diminuzione di circa 2 volte della clearance sierica totale di lanreotide con un conseguente aumento dell'emivita e della AUC.

Nei soggetti con alterazione da moderata a grave della funzionalità epatica, è stata osservata una riduzione della clearance (30%). Il volume di distribuzione ed il tempo medio di permanenza risultano aumentati nei soggetti con insufficienza epatica, a qualsiasi livello di gravità.

Non è necessario tuttavia modificare la dose di inizio terapia nei pazienti con alterata funzionalità renale o epatica poiché ci si aspetta che le concentrazioni sieriche di lanreotide in queste popolazioni siano ampiamente nel range di concentrazioni sieriche tollerate con sicurezza nei soggetti sani.

Pazienti anziani

I soggetti anziani presentano un aumento dell'emivita e del tempo medio di permanenza rispetto a quanto osservato nei giovani soggetti sani. Non è necessario tuttavia modificare la dose di inizio terapia nei pazienti anziani poiché ci si aspetta che le concentrazioni sieriche di lanreotide in questa popolazione siano ampiamente nel range di concentrazioni sieriche tollerate con sicurezza nei soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di dosaggio biologico per carcinogenesi eseguiti nei ratti e nei topi, non sono state osservate modificazioni neoplastiche con dosi più elevate rispetto alle dosi terapeutiche utilizzate nell'uomo. Un aumento dell'incidenza di tumori sottocutanei è stato osservato ai siti di iniezione e probabilmente è dovuto

alla maggiore frequenza di somministrazione della dose negli animali (giornaliera) rispetto al dosaggio mensile negli uomini, quindi potrebbe non essere clinicamente rilevante.

Nei test *in vitro* ed *in vivo*, in batterie standard, lanreotide non ha mostrato alcun potenziale genotossico.

Il riassorbimento delle microsfele si completa entro 45-60 giorni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Flaconcino di polvere per sospensione: Copolimero lattide-glicolide, Copolimero lattico-glicolico, Mannitolo (E421) Carmellosa sodica (E466) Polisorbato 80 (E433).

Fiala solvente: Mannitolo (E421) Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato ad altri medicinali ad eccezione di quelli citati alla sezione 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni. Dopo la ricostituzione, la sospensione deve essere utilizzata immediatamente

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C) nel confezionamento originale. Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito, vedere sezione 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in un flaconcino (vetro tipo I) con un tappo di gomma (alogenobutile) e cappuccio (alluminio) e 2 ml di solvente in una fiala (vetro tipo I).

La confezione contiene: 1 flaconcino, 1 fiala, 1 siringa, 2 aghi.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere deve essere ricostituita con il solvente immediatamente prima dell'iniezione, muovendo delicatamente con moto rotatorio il flaconcino, senza capovolgerlo, fino ad ottenere una sospensione omogenea di aspetto lattiginoso.

È importante che l'iniezione della formulazione a rilascio prolungato sia praticata rigorosamente secondo le istruzioni contenute nel foglio illustrativo.

Monouso.

Non utilizzare se il kit è danneggiato o aperto.

Qualsiasi iniezione effettuata in modo scorretto, che comporti la perdita di una quantità superiore a quella che resta normalmente nella siringa utilizzata per l'iniezione, deve essere segnalata.

Eventuale prodotto non utilizzato o versato deve essere eliminato in accordo alla normativa locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IPSEN S.p.A. - Via del Bosco Rinnovato, 6 - Milanofiori Nord – Palazzo U7 - 20090 Assago (MI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 029399019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 10.05.1996

Data dell'ultimo rinnovo: 31.01.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IPSTYL 60 mg soluzione iniettabile
IPSTYL 90 mg soluzione iniettabile

IPSTYL 120 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lanreotide (I.N.N.) (come acetato)	60 mg *
	90 mg *
	120 mg *

*Ogni siringa pre-riempita contiene una soluzione sovrassatura di lanreotide acetato corrispondente a 0,246 mg di lanreotide base per mg di soluzione, che assicura la somministrazione rispettivamente di 60 mg, 90 mg e 120 mg di lanreotide. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa pre-riempita.
Formulazione semi solida di colore bianco-giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'acromegalia e dei pazienti nei quali la secrezione dell'ormone della crescita (GH) non risulti normalizzata in seguito ad intervento chirurgico o a radioterapia.

Trattamento dei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEP-NETs) di grado 1 e di un sottogruppo di grado 2 (con indice Ki67 fino al 10%) dell'intestino medio, pancreatici o di origine non nota, ad esclusione di quelli originanti nell'intestino posteriore, in pazienti adulti con malattia non resecabile localmente avanzata o metastatica (vedere paragrafo 5.1).

Trattamento dei sintomi clinici dei tumori neuroendocrini.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

IPSTYL soluzione iniettabile è disponibile in siringa pre-riempita pronta per l'uso e contenente 60 mg, 90 mg o 120 mg di lanreotide acetato.

Acromegalia

Nei pazienti di prima diagnosi il trattamento può essere iniziato con IPSTYL soluzione iniettabile in siringa pre-riempita somministrato ogni 28 giorni al dosaggio più appropriato stabilito in base al quadro clinico. Successivamente la posologia deve essere individualizzata sulla base della risposta ottenuta (da valutare in termini di riduzione della sintomatologia e/o riduzione dei livelli di GH e/o IGF-1).

Il monitoraggio a lungo termine dei sintomi deve essere condotto come indicato clinicamente. I livelli di GH e di IGF-1 devono essere misurati regolarmente in tutti i pazienti affetti da acromegalia.

Se si ottiene il completo controllo della malattia (nadir del GH dopo carico orale di glucosio inferiore a 1 ng/ml, livelli di IGF-1 circolanti normali per età e sesso), la posologia può essere modificata utilizzando un dosaggio più basso od aumentando gli intervalli fra le somministrazioni.

Qualora non si ottenga la risposta desiderata, la posologia può essere modificata aumentando la dose o riducendo gli intervalli fra le somministrazioni.

Nei pazienti in terapia con IPSTYL 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile è possibile proseguire il trattamento con IPSTYL soluzione iniettabile ad esempio secondo il seguente schema:

- da IPSTYL 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato ogni 14 giorni a IPSTYL 60 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita ogni 28 giorni;
- da IPSTYL 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato ogni 10 giorni a IPSTYL 90 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita ogni 28 giorni;
- da IPSTYL 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato ogni 7 giorni a IPSTYL 120 mg soluzione iniettabile in siringa pre-riempita ogni 28 giorni.

La posologia può anche essere adattata mantenendo costante la dose di IPSTYL soluzione iniettabile e variando l'intervallo fra le somministrazioni ad esempio secondo il seguente schema:

- da IPSTYL 30 mg ogni 14 giorni a IPSTYL 120 mg ogni 56 giorni;
- da IPSTYL 30 mg ogni 10 giorni a IPSTYL 120 mg ogni 42 giorni;
- da IPSTYL 30 mg ogni 7 giorni a IPSTYL 120 mg ogni 28 giorni.

Trattamento dei sintomi clinici dei tumori neuroendocrini

Il trattamento può essere iniziato con IPSTYL soluzione iniettabile in siringa pre-riempita somministrato ogni 28 giorni al dosaggio più appropriato stabilito in base al quadro clinico. Successivamente la posologia deve essere individualizzata modificando le dosi o l'intervallo fra le somministrazioni in base al grado di riduzione dei sintomi ottenuto, alle variazioni delle concentrazioni plasmatiche dei marcatori di origine tumorale ed alla tollerabilità del trattamento.

Nei pazienti in terapia con IPSTYL 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato è possibile proseguire il trattamento con IPSTYL soluzione iniettabile in siringa pre-riempita secondo il seguente schema:

- da IPSTYL 30 mg ogni 14 giorni a IPSTYL 60 mg ogni 28 giorni;
- da IPSTYL 30 mg ogni 10 giorni a IPSTYL 90 mg ogni 28 giorni;
- da IPSTYL 30 mg ogni 7 giorni a IPSTYL 120 mg ogni 28 giorni.

Trattamento dei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici (GEP-NETs) di grado 1 e di un sottogruppo di grado 2 (con indice Ki67 fino al 10%) dell'intestino medio, pancreatici o di origine non nota, ad esclusione di quelli originanti nell'intestino posteriore, in pazienti adulti con malattia non resecabile localmente avanzata o metastatica

La dose raccomandata è una iniezione di lanreotide soluzione iniettabile 120 mg somministrata ogni 28 giorni. Il trattamento con lanreotide soluzione iniettabile deve essere continuato per tutto il tempo necessario per il controllo tumorale.

Alterata funzionalità renale e/o epatica.

I pazienti con alterata funzionalità renale o epatica non necessitano adeguamento di dosaggio grazie all'ampia finestra terapeutica del lanreotide (vedi sezione 5.2)

Pazienti anziani

I pazienti anziani non necessitano adeguamento di dosaggio grazie all'ampia finestra terapeutica di lanreotide (vedi sezione 5.2)

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ipstyl non sono state stabilite nei bambini e negli adolescenti.

Modo di somministrazione

IPSTYL soluzione iniettabile in siringa pre-riempita deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea profonda nel quadrante superiore esterno della natica o nella parte superiore esterna della coscia. Nei pazienti che ricevono una dose stabile di lanreotide il prodotto può essere somministrato, dopo adeguato addestramento, dal paziente o da una persona addestrata. In caso di auto-somministrazione, l'iniezione deve essere eseguita nella parte superiore esterna della coscia.

La decisione riguardante la somministrazione da parte del paziente o di una persona addestrata deve essere presa da un professionista sanitario.

Qualche che sia la sede di iniezione, la cute non deve essere sollevata e l'ago deve essere introdotto rapidamente per l'intera lunghezza, perpendicolarmente alla superficie cutanea.

La sede di iniezione deve essere alternata tra il lato destro e sinistro. Dopo l'iniezione non frizionare o massaggiare l'area sede di iniezione.

4.3 Controindicazioni

ipersensibilità al principio attivo, alla somatostatina o ai peptidi correlati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Lanreotide può ridurre la motilità della colecisti e portare alla formazione di calcoli biliari; è necessario quindi monitorare periodicamente i pazienti.

Ci sono state segnalazioni post marketing di calcoli biliari con conseguenti complicazioni, tra cui colecistite, colangite e pancreatite, che richiedono colecistectomia nei pazienti che assumono lanreotide. Se si sospettano complicazioni della colelitiasi, interrompere lanreotide e trattare in modo appropriato.

Studi farmacologici sugli animali e sull'uomo hanno mostrato che lanreotide, come la somatostatina ed altri analoghi della somatostatina, inibisce la secrezione dell'insulina e del glucagone. Nei pazienti trattati con lanreotide si può verificare quindi ipoglicemia o iperglicemia. I livelli di glucosio nel sangue devono essere monitorati quando si inizia il trattamento con lanreotide o quando la dose viene modificata e, se necessario, qualsiasi trattamento anti-diabetico deve essere adattato.

Sono state osservate lievi diminuzioni della funzionalità tiroidea durante il trattamento con lanreotide nei pazienti acromegalici, sebbene l'ipotiroidismo clinico sia raro. Test sulla funzionalità tiroidea sono raccomandati quando clinicamente indicati.

Nei pazienti senza preesistenti problemi cardiaci, lanreotide può portare ad una diminuzione della frequenza cardiaca, senza necessariamente raggiungere la soglia della bradicardia. Nei pazienti affetti da patologie cardiache prima del trattamento con lanreotide, si può verificare bradicardia sinusale.

È necessario prestare attenzione quando si inizia il trattamento con lanreotide nei pazienti con bradicardia (vedere sezione 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Gli effetti farmacologici a livello gastrointestinale di lanreotide, possono portare ad una riduzione dell'assorbimento intestinale di farmaci co-somministrati, inclusa la ciclosporina.

La somministrazione concomitante di ciclosporina con lanreotide può diminuire la biodisponibilità relativa alla ciclosporina e quindi potrebbe essere necessario un aggiustamento nella dose di quest'ultima per mantenerne i livelli terapeutici.

Interazioni con farmaci fortemente legati alle proteine plasmatiche sono improbabili in considerazione del moderato legame del lanreotide alle proteine.

Dati limitati provenienti da pubblicazioni indicano che la somministrazione concomitante degli analoghi della somatostatina e bromocriptina, potrebbe aumentare la disponibilità di quest'ultima.

La somministrazione concomitante con farmaci che inducono bradicardia (ad esempio beta bloccanti) può avere un effetto aggiuntivo alla debole riduzione della frequenza cardiaca associata a lanreotide. Potrebbe essere necessario aggiustare il dosaggio di tali farmaci.

I limitati dati disponibili provenienti da pubblicazioni, indicano che gli analoghi della somatostatina possono ridurre la clearance metabolica dei composti noti per essere metabolizzati dagli enzimi del citocromo P 450, probabilmente a causa della soppressione dell'ormone della crescita.

Dal momento che non si può escludere che lanreotide abbia questi effetti, devono essere utilizzati con cautela anche altri farmaci, metabolizzati principalmente dal CYP3A4 e che hanno un indice terapeutico basso (es. quinidina, terfenadina).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di lanreotide in donne in gravidanza sono in numero limitato (meno di 300 esiti di gravidanza).

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva ma nessuna evidenza di effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per gli esseri umani è sconosciuto.

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di lanreotide durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il farmaco sia escreto nel latte umano.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Ipstyl soluzione iniettabile non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Nel ratto femmina è stata osservata una ridotta fertilità a causa dell'inibizione della secrezione del GH con dosi più elevate rispetto alle dosi terapeutiche utilizzate nell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nonostante non siano stati stabiliti effetti sulla capacità di guidare e di utilizzare macchinari, con l'uso di Ipstyl soluzione iniettabile sono stati segnalati casi di vertigini. Se un paziente ne soffre, non deve guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati segnalati da pazienti affetti da acromegalia e GEP-NETs trattati in studi clinici con lanreotide, sono elencati nella tabella sotto riportata, nella corrispondente classificazione sistemica organica ed in accordo alla seguente classificazione: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

In seguito al trattamento con lanreotide, le più comuni reazioni avverse attese correlate al farmaco, sono: disordini gastrointestinali (quelli più comunemente riportati sono diarrea e dolore addominale, di solito di grado lieve o moderato e transitorio), colelitiasi (spesso asintomatica) e reazioni al sito di iniezione (dolore, noduli ed indurimento).

Il profilo degli effetti indesiderati per tutte le indicazioni è simile.

Classificazione sistemica organica	Molto Comune (≥1/10)	Comune (≥1/100 - <1/10)	Non comune (≥1/1,000 - <1/100)	Esperienza post-marketing (frequenza non nota)
<i>Infezioni ed infestazioni</i>				Ascesso al sito di iniezione
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>		Ipoglicemia, diminuzione dell'appetito**, iperglicemia, diabete mellito		
<i>Disturbi psichiatrici</i>			Insomnia*	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Vertigini, cefalea, letargia**		
<i>Patologie cardiache</i>		Bradycardia sinusale*		
<i>Patologie vascolari</i>			Vampate di calore*	
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Diarrea, perdita di feci*, dolore addominale	Nausea, vomito, costipazione, flatulenza, distensione addominale, disturbi addominali*, dispepsia, steatorrea**	Feci chiare*	Pancreatite
<i>Patologie epatobiliari</i>	Colelitiasi	Dilatazione biliare*		Colecistite Colangite
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		Dolore muscolo-scheletrico**, mialgia**		
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Alopecia, ipotricosi*		
<i>Patologie</i>		Astenia, fatica,		

<i>sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		reazioni al sito di iniezione (dolore, tumefazione, indurimento, nodulo, prurito)		
<i>Esami diagnostici</i>		Aumento dei valori di ALAT*, valori anomali di ASAT* e ALAT*, aumento della bilirubina* e del glucosio* plasmatici, aumento dell'emoglobina glicosilata*, perdita di peso, diminuzione degli enzimi pancreatici**	Aumento dei valori di ASAT*, aumento della fosfatasi alcalina plasmatica*, valori anomali di bilirubina plasmatica*, diminuzione del sodio plasmatico*	
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>				Reazioni allergiche (inclusi angioedema, anafilassi, ipersensibilità)

*Sulla base di studi condotti in pazienti acromegalici.

** sulla base di studi condotti in pazienti con GEP_NETs.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, è indicato il trattamento sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione farmacoterapeutica: Ormoni ipofisari e ipotalamici e analoghi; Somatostatina e analoghi.

Codice ATC: H01CB03

Meccanismo d'azione

Lanreotide è un octapeptide, analogo della somatostatina naturale. Come la somatostatina naturale, lanreotide è un peptide inibitore di numerose funzioni endocrine, neuroendocrine, esocrine e paracrine; presenta una elevata affinità di legame per i recettori umani della somatostatina (SSTR) 2 e 5 ed una ridotta

affinità di legame per i recettori umani SSTR1, 3 e 4. L'attività a livello dei recettori umani SSTR2 e 5 è il meccanismo principale ritenuto responsabile dell'inibizione del GH.

Lanreotide è più attivo della somatostatina naturale e presenta una durata d'azione più prolungata.

Lanreotide, come la somatostatina, possiede una generale azione anti-secretoria esocrina. Inibisce la secrezione basale di motilina, del peptide inibitore gastrico e del polipeptide pancreatico, ma non possiede un effetto significativo sulla stimolazione della secrezione di gastrina e secretina. Diminuisce inoltre i livelli plasmatici di cromogranina A ed i livelli di 5-HIAA (acido 5 idrossindolacetico) nell'urina nei pazienti con GEP-NETs e con elevati livelli di questi marcatori tumorali. Lanreotide inibisce in modo marcato l'aumento indotto dal pasto sia del flusso di sangue nell'arteria mesenterica superiore sia del flusso venoso portale. Lanreotide inibisce in modo significativo la secrezione di acqua, sodio, potassio e cloro indotta dalle prostaglandine E1 a livello del digiuno. Nei pazienti acromegalici trattati a lungo termine lanreotide riduce i livelli di prolattina.

In uno studio in aperto, Lanreotide 120 mg è stato somministrato ogni 28 giorni, per 48 settimane, in 90 pazienti acromegalici, non precedentemente trattati, con macroadenoma ipofisario. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che, durante il periodo di studio, avrebbero potuto avere necessità di intervento chirurgico o di radioterapia.

Alla settimana 48, il 63% dei pazienti ha mostrato una riduzione clinicamente rilevante della dimensione del tumore $\geq 20\%$ (*endpoint* primario di efficacia dello studio), anche se la significatività statistica non è stata raggiunta (95% CI: 52%-73%).

Una riduzione $< 20\%$ è stata ottenuta in 24 pazienti (27%), mentre un aumento del volume tumorale è stato osservato in 9 pazienti (10%).

La riduzione percentuale media del volume del tumore è stata del 26,8%, i livelli di GH sono scesi al di sotto di 2,5 $\mu\text{g/L}$ nel 77,8% dei pazienti ed i livelli di IGF-1 si sono normalizzati nel 50% dei pazienti. Nel 43,5% dei pazienti è stata osservata normalizzazione di IGF-1 in concomitanza alla riduzione dei livelli di GH al di sotto di 2,5 $\mu\text{g/L}$. La maggior parte dei pazienti hanno riferito un netto sollievo dai sintomi dell'acromegalia come stanchezza (56,5%), eccesso di sudorazione (66,1%), artralgia (59,7%) e gonfiore dei tessuti molli (66,1%). Una percentuale inferiore di pazienti ha avuto sollievo dal mal di testa (38,7%).

La riduzione sia del volume del tumore, sia dei livelli di GH e di IGF-1 è stata osservata a partire dalla settimana 12 ed è stata mantenuta per 48 settimane.

Gli eventi avversi riportati nello studio sono stati soprattutto gastrointestinali, in particolare diarrea, ed in linea con il profilo di sicurezza di lanreotide nei pazienti acromegalici (vedere paragrafo 4.8).

Per valutare l'effetto antiproliferativo di lanreotide soluzione iniettabile in pazienti con tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici è stato condotto uno studio di fase III con lanreotide, di durata fissa di 96 settimane, in doppio cieco, multicentrico, randomizzato, controllato verso placebo.

I pazienti erano randomizzati 1:1 per ricevere lanreotide soluzione iniettabile 120 mg ogni 28 giorni (n=101) o placebo (n=103).

La stratificazione alla randomizzazione è stata effettuata sulla base della terapia precedente all'ingresso in studio e della presenza/assenza di progressione al basale secondo RECIST 1.0 (criteri di valutazione di risposta nei tumori solidi) durante una fase di screening da 3 a 6 mesi.

I pazienti presentavano malattia inoperabile metastatica e/o localmente avanzata con conferma istologica di tumore ben o moderatamente differenziato con localizzazione primaria a livello di pancreas (44,6% dei pazienti), intestino medio (35,8%), intestino posteriore (6,9%) o con localizzazione del tumore primitivo diversa/non nota (12,7%).

Il 69% dei pazienti con GEP-NETs aveva un tumore di grado 1 (G1), definito sia sulla base dell'indice di proliferazione $\text{Ki67} \leq 2\%$ (50,5% dell'intera popolazione dei pazienti) o di un indice mitotico < 2 mitosi/10 HPF (18,5% dell'intera popolazione dei pazienti) ed il 30% dei pazienti con GEP-NETs aveva tumori al livello inferiore del grado 2 (G2) (definito da un indice $\text{Ki67} > 2\%$ e $\leq 10\%$). Il grado non era disponibile

per l'1% dei pazienti. Lo studio ha escluso pazienti con GEP-NETs G2 con un indice di proliferazione cellulare Ki67 più elevato (Ki67 > 10% e ≤ 20%) e carcinomi neuroendocrini G3 (indice Ki67 > 20%).

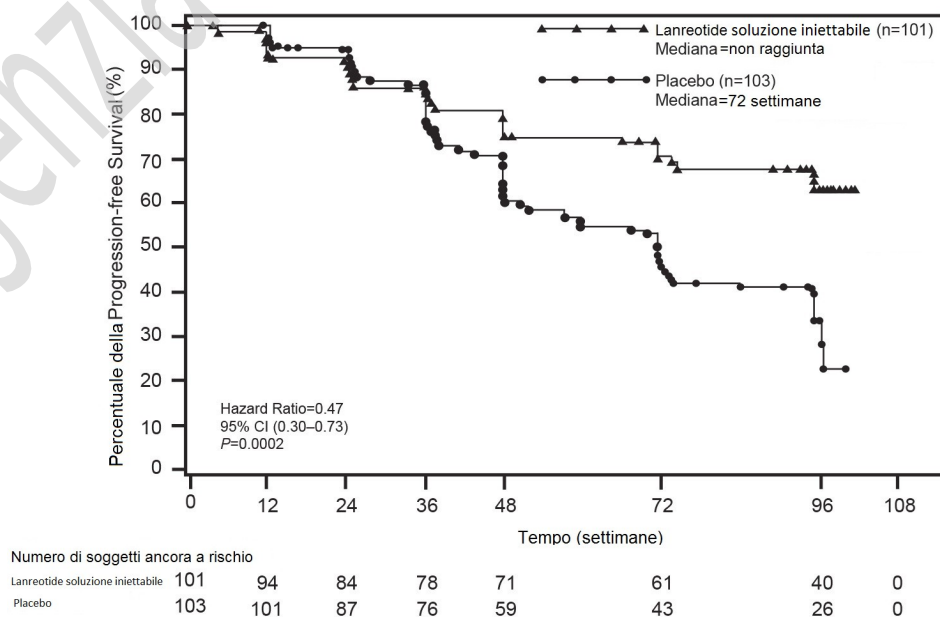
In generale, il 52,5% dei pazienti aveva un interessamento tumorale epatico ≤ 10%, il 14,5% aveva un interessamento tumorale epatico > 10% e ≤ 25% e il 33% aveva un interessamento tumorale epatico > 25%.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), misurata come tempo alla progressione della malattia, valutata secondo RECIST 1.0, o morte entro 96 settimane dopo la prima somministrazione del trattamento. L'analisi della PFS è stata fatta sulla base di una valutazione indipendente di progressione radiologica eseguita centralmente.

Tabella 1: Risultati di efficacia dello studio di fase III

PFS mediana (settimane)		Hazard Ratio (IC 95%)	Riduzione del rischio di progressione o morte	p-value
Lanreotide soluzione iniettabile (n=101)	Placebo (n=103)			
> 96 settimane	72,00 settimane (IC 95%: 48,57-96,00)	0,470 (0,304-0,729)	53%	0,0002

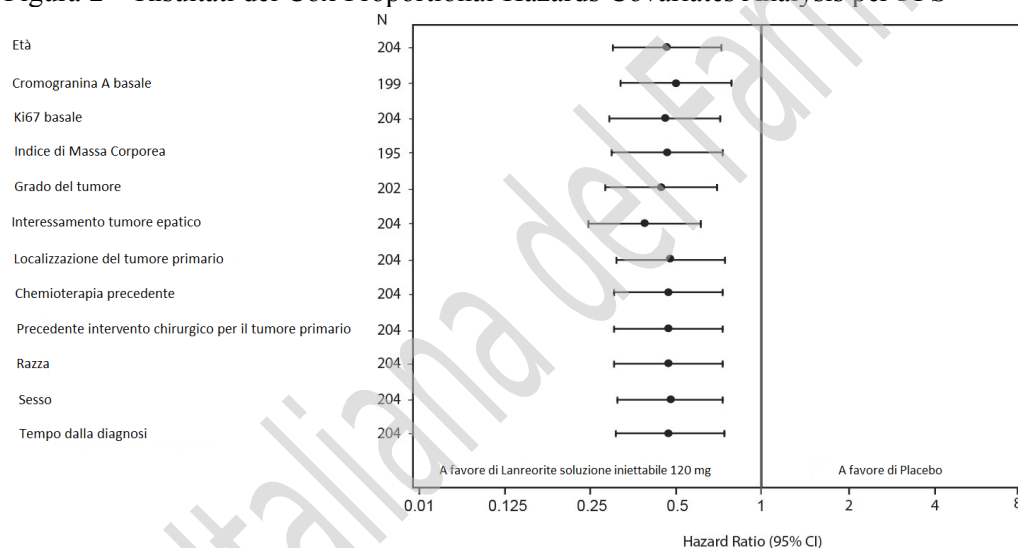
Figura 1: Curve di Kaplan-Meier per PFS



Il beneficio di lanreotide nel ridurre il rischio di progressione o morte era consistente indipendentemente da localizzazione del tumore primitivo, interessamento tumorale epatico, chemioterapia precedente, Ki67 al basale, grado tumorale o altre caratteristiche precedentemente specificate come illustrato nella Figura 2.

E' stato osservato un beneficio clinicamente rilevante del trattamento con lanreotide nei pazienti con tumore del pancreas, dell'intestino medio e di origine diversa/non nota, in linea con il risultato ottenuto nella popolazione generale in studio. Il numero limitato di pazienti con tumore dell'intestino posteriore (14/204) ha contribuito alla difficile interpretazione dei risultati in questi sottogruppo. I dati disponibili non suggeriscono un beneficio di lanreotide in questi pazienti.

Figura 2 – Risultati del Cox Proportional Hazards Covariates Analysis per PFS



Nota: Tutti i HR sono il rischio relativo per Lanreotide soluzione iniettabile vs Placebo. I risultati per le covariate sono derivati dai modelli Cox PH separati stratificati per trattamento, progressione al basale, terapia precedente all'ingresso, e riportati sull'asse verticale

Nello studio di estensione in aperto è stato effettuato un crossover da placebo a lanreotide soluzione iniettabile nel 45,6% (47/103) dei pazienti.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con lanreotide per gigantismo e acromegalia in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). L'Agenzia Europea dei Medicinali ha inserito i tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici nella lista delle deroghe di classe (ad eccezione del neuroblastoma, del neuroanglioblastoma e del feocromocitoma).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli intrinseci parametri farmacocinetici di lanreotide dopo la somministrazione intravenosa in volontari sani indicano una distribuzione extravascolare limitata con un volume di distribuzione allo steady-state di 16,1 L. La clearance totale era di 23,7 l/h, l'emivita della fase terminale in 1,14 ore ed il tempo medio di residenza di 0,68 ore.

Negli studi sulla valutazione dell'escrezione, meno del 5% del lanreotide risultava escreto nell'urina e meno dello 0,5% rimaneva invariato nelle feci, indicando quindi una certa escrezione biliare.

Dopo la somministrazione sottocutanea profonda di Ipstyl 60 mg, 90 mg, 120 mg soluzione iniettabile in volontari sani, la concentrazione di lanreotide aumenta in modo da raggiungere la concentrazione media massima nel siero di 4,25 - 8,39 e 6,79 ng/ml.

Questi valori di C_{max} sono raggiunti durante il primo giorno dopo la somministrazione a 8, 12 e 7 ore (valori mediani). Dal picco dei livelli sierici di lanreotide, le concentrazioni diminuiscono lentamente seguendo una cinetica di primo ordine con un'emivita di eliminazione finale di 23,3 - 27,4 e 30,1 giorni rispettivamente e 4 settimane dopo la somministrazione i livelli medi sierici di lanreotide erano 0,9 - 1,11 e 1,69 ng/ml rispettivamente. La biodisponibilità assoluta era di 73,4 - 69,0 e 78,4%.

Dopo la somministrazione sottocutanea profonda di Ipstyl 60 mg, 90mg e 120 mg in pazienti acromegalici, la concentrazione di lanreotide aumenta fino a raggiungere in media un massimo livello di concentrazione di 1,6 - 3,5 e 3,1 ng/ml.

Questi valori di C_{max} sono raggiunti durante il primo giorno dopo la somministrazione a 6,6 e 24 ore.

Dal picco dei livelli sierici di lanreotide le concentrazioni si riducono lentamente seguendo una cinetica di primo ordine e 4 settimane dopo la somministrazione i livelli medi sierici di lanreotide sono di 0,7 - 1,0 e 1,4 ng/ml, rispettivamente.

I livelli di lanreotide sierici allo steady-state sono raggiunti, in media dopo 4 iniezioni ogni 4 settimane. Dopo la somministrazione ripetuta ogni 4 settimane i valori medi di C_{max} allo steady-state erano di 3,8 - 5,7 e 7,7 ng/ml per 60mg, 90mg, 120 mg rispettivamente; la media dei valori di C_{min} ottenuti sono di 1,8 - 2,5 e 3,8 ng/ml. L'indice di fluttuazione per le concentrazioni picco-valle è risultato moderato e compreso tra 81% e 108%.

Profili farmacocinetici di rilascio lineare sono stati osservati dopo la somministrazione sottocutanea profonda di Ipstyl 60mg, 90mg, 120 mg in pazienti acromegalici.

I livelli sierici di valle di lanreotide ottenuti dopo tre iniezioni sottocutanee profonde di Lanreotide 60, 90 o 120 mg, soluzione iniettabile somministrate ogni 28 giorni erano simili alle concentrazioni di valle allo steady-state ottenute in pazienti acromegalici precedentemente trattati con somministrazioni intramuscolari di lanreotide microparticolato a rilascio prolungato 30 mg somministrate rispettivamente ogni 14, 10 o 7 giorni.

Livelli sierici di lanreotide di 1 ng/mL sono stati sufficienti a sopprimere il GH a valori <5 ng/mL in più del 60% dei pazienti studiati. Livelli sierici di lanreotide di 2,5 ng/mL sono stati sufficienti a sopprimere il GH a valori <5 ng/mL in più del 90% dei pazienti studiati.

In un'analisi farmacocinetica su di una popolazione di 290 pazienti con GEP-NET trattati con lanreotide soluzione iniettabile 120 mg, è stato osservato un rapido rilascio iniziale con valori medi di C_{max} di 7,49 ± 7,58 ng/mL raggiunti entro il primo giorno dopo una singola iniezione. Le concentrazioni allo steady-state sono state raggiunte dopo 5 iniezioni di lanreotide soluzione iniettabile 120 mg ogni 28 giorni e sono state mantenute fino all'ultima valutazione (fino a 96 settimane dopo la prima iniezione). Allo steady-state i valori medi di C_{max} erano 13,9 ± 7,44 ng/mL e i livelli sierici minimi in media erano di 6,56 ± 1,99 ng/mL. L'emivita terminale apparente media era di 49,8 ± 28,0 giorni.

Alterata funzionalità renale / epatica

I soggetti con grave alterazione della funzionalità renale presentano una diminuzione di circa 2 volte della clearance sierica totale di lanreotide con un conseguente aumento dell'emivita e della AUC.

Nei soggetti con alterazione da moderata a grave della funzionalità epatica, è stata osservata una riduzione della clearance (30%). Il volume di distribuzione ed il tempo medio di residenza risultano aumentati nei soggetti con insufficienza epatica, a qualsiasi livello di gravità.

Nessun effetto sulla clearance di lanreotide è stata osservata in un'analisi farmacocinetica su di una popolazione di pazienti con GEP-NET, tra cui 165 con insufficienza renale lieve e moderata (106 e 59, rispettivamente) trattati con lanreotide soluzione iniettabile. Non sono stati studiati pazienti con GEP-NET e grave disfunzione renale.

Non è stato studiato alcun paziente con GEP-NET con insufficienza epatica (secondo punteggio di Child-Pugh).

Non è necessario tuttavia modificare la dose di inizio terapia nei pazienti con alterata funzionalità renale o epatica poiché ci si aspetta che le concentrazioni sieriche di lanreotide in queste popolazioni siano ampiamente nel range di concentrazioni sieriche tollerate con sicurezza nei soggetti sani.

Pazienti anziani

I soggetti anziani presentano un aumento dell'emivita e del tempo medio di residenza rispetto a quanto osservato nei giovani soggetti sani. Non è necessario tuttavia modificare la dose di inizio terapia nei pazienti anziani poiché ci si aspetta che le concentrazioni sieriche di lanreotide in questa popolazione siano ampiamente nel range di concentrazioni sieriche tollerate con sicurezza nei soggetti sani.

In un'analisi farmacocinetica su di una popolazione di pazienti con GEP-NET, tra cui 122 di età compresa tra 65 e 85 anni, non è stato osservato alcun effetto dell'età sulla clearance e sul volume di distribuzione di lanreotide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi non clinici sono stati osservati effetti solo a esposizioni considerate sufficientemente in eccesso rispetto alla massima esposizione umana, indicando poca rilevanza clinica.

Negli studi di dosaggio biologico per carcinogenesi eseguiti nei ratti e nei topi, non sono state osservate modificazioni neoplastiche con dosi più elevate rispetto alle dosi terapeutiche utilizzate nell'uomo. Un aumento dell'incidenza di tumori sottocutanei è stato osservato ai siti di iniezione e probabilmente è dovuto alla maggiore frequenza di somministrazione della dose negli animali (giornaliera) rispetto al dosaggio mensile negli uomini, quindi potrebbe non essere clinicamente rilevante.

Nei test in vitro ed in vivo, in batterie standard, lanreotide non ha mostrato alcun potenziale genotossico.

Lanreotide non ha mostrato effetti teratogeni in topi e conigli. E' stata osservata tossicità embrio/fetale nei ratti (aumento della perdita pre-impianto) e nei conigli (aumento della perdita post-impianto).

Studi riproduttivi in ratti in gravidanza a cui erano stati somministrati 30 mg/kg tramite iniezione sottocutanea ogni 2 settimane (cinque volte la dose umana, confrontando l'area di superficie corporea) hanno mostrato una diminuzione nella sopravvivenza embrio/fetale. Studi in conigli in gravidanza a cui erano stati somministrati 0.45 mg/kg al giorno tramite iniezioni sottocutanee (due volte le esposizioni terapeutiche umane alla massima dose raccomandata di 120 mg, confrontando l'area di superficie corporea umana) mostrano una diminuzione della sopravvivenza fetale ed un aumento delle anomalie fetali scheletriche/dei tessuti molli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua p.p.i.

Acido acetico glaciale (per regolare il pH)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo l'apertura della busta laminata di protezione, il prodotto deve essere somministrato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Conservare nella confezione originale in modo da proteggerlo dalla luce.

Una volta rimosso dal frigorifero, il medicinale tenuto nella busta sigillata, può essere riposto in frigorifero (il numero di escursioni termiche non deve essere superiore a tre) per il successivo utilizzo, a condizione che sia stato mantenuto in totale per non più di 24 ore al di sotto dei 40 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

IPSTYL soluzione iniettabile viene fornito in una siringa pre-riempita (in polipropilene) dotata di un sistema automatico di sicurezza con un tappo a stantuffo (gomma di bromobutile) e un ago (acciaio inossidabile) coperto da un cappuccio di plastica. Ogni siringa pre-riempita pronta per l'uso è inserita in un contenitore di plastica e imballata in un sacchetto laminato ed in una scatola di cartone.

Confezione da una dose singola di 60 mg con una siringa pre-riempita da 0,5 ml e un ago (1,2 mm x 20 mm)

Confezione da una dose singola di 90 mg con una siringa pre-riempita da 0,5 ml e un ago (1,2 mm x 20 mm)

Confezione da una dose singola di 120 mg con una siringa pre-riempita da 0,5 ml un ago (1,2 mm x 20 mm)

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione iniettabile nella siringa pre-riempita è pronta per l'uso.

Per singola somministrazione da effettuare immediatamente dopo l'apertura.

È importante che la somministrazione del prodotto venga effettuata esattamente seguendo le istruzioni riportate nel foglio illustrativo.

Non utilizzare se la busta laminata è danneggiata o aperta.

Eventuale prodotto fuoriuscito o inutilizzato deve essere smaltito in accordo con la normativa locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IPSEN S.p.A. - Via del Bosco Rinnovato, 6 - Milanofiori Nord – Palazzo U7 - 20057 Assago (MI)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

IPSTYL 60 mg soluzione iniettabile: 029399110

IPSTYL 90 mg soluzione iniettabile: 029399122

IPSTYL 120 mg soluzione iniettabile: 029399134

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 3/12/2004 (90 e 120 mg) - 18/01/2005 (60 mg).

Data ultimo rinnovo: 31/01/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco