

# Ipstyl 60.90.120 mg

## Soluzione iniettabile lanreotide

### 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 dei sintomi e dei livelli di GH e di IGF-1 deve essere effettuato secondo quanto ritenuto indicato da un punto di vista clinico. 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 ottenuti, 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 me-**

**tastatica** 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. Quale 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

IPSTYL non deve essere prescritto a pazienti con 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 antidiabetico 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** **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 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 gli effetti sulla capacità di guidare e di utilizzare macchinari, con l'uso di IPSTYL soluzione iniettabile sono stati riportati 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: 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 ( $\geq 1/1000$ - $< 1/100$ )	Esperienza post-marketing (frequenza non nota)
Infezioni ed infestazioni				Ascesso al sito di iniezione
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipoglicemia, diminuzione dell'appetito**, iperglicemia, diabete mellito		
Disturbi psichiatrici			Insomnia*	
Patologie del sistema nervoso		Vertigini, cefalea, letargia**		
Patologie cardiache		Bradicardia sinusale*		
Patologie vascolari			Vampate di calore*	
Patologie gastrointestinali	Diarrea, perdita di feci*, dolore addominale	Nausea, vomito, costipazione, flatulenza, distensione addominale, disturbi addominali, dispepsia, steatorrea**	Feci chiare*	Pancreatite
Patologie epatobiliari	Colelitiasi	Dilatazione biliare*		Colecistite, colangite
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore muscoloscheletrico**, mialgia**		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia, ipotricosi*		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia, fatica, reazioni al sito di iniezione (dolore, tumefazione, indurimento, nodulo, prurito)		
Esami diagnostici		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*	
Disturbi del sistema immunitario				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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

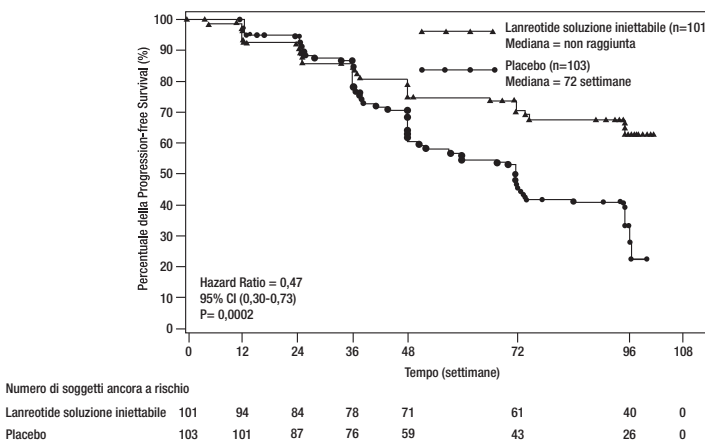
Classificazione farmacoterapeutica: Ormoni ipofisari e ipotalamici e analoghi; Somatostatina e analoghi. Codice ATC: H01CB03. **Meccanismo d'azione** Lanreotide è un octapeptide, analogo della somatostatina naturale. Come la somatostatina naturale, lanreotide è un peptide inibitore di numerose funzioni 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-secreatoria 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 cro-

mogranina 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 > 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 µg/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 µg/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 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 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  $\leq 20\%$ ) e carcinomi neuroendocrini G3 (indice Ki67 >20%). In generale, il 52,5% dei pazienti aveva un interessamento tumorale epatico  $\leq 10\%$ , il 14,5% aveva un interessamento tumorale epatico >10% e  $\leq 25\%$  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

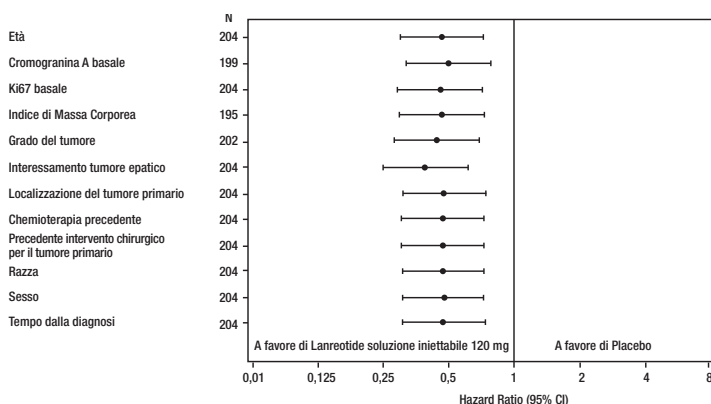
Lanreotide soluzione iniettabile (n=101)	PFS mediana (settimane)		Hazard Ratio (IC 95%)	Riduzione del rischio di progressione o morte	p-value
	Placebo (n=103)	> 96 settimane			
	72,00 settimane (IC 95%: 48,57-96,00)		0,470 (0,304-0,729)	53%	0,0002

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. È 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 questo 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 derivate 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 neuroganglioblastoma 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, 90 mg 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 60 mg, 90 mg, 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 60 mg, 90 mg, 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.

## 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 fuori-uscito 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 - 20090 Assago (MI) – tel 02392241.

#### **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**

Determinazione AAM/PPA N° 465 /2020 del 07 Agosto 2020.

**Medicinale soggetto a prescrizione medica. Rimborsabile in classe A.**

**Prezzo al pubblico:**

- IPSTYL 60 mg soluzione iniettabile € 1054,63

- IPSTYL 90 mg soluzione iniettabile € 1288,14

- IPSTYL 120 mg soluzione iniettabile € 1673,82

Cod. SOM-IT-RCP2020 - Depositato presso l'AIFA in data 25/09/2020