

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Myrelez 60 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG
Myrelez 90 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG
Myrelez 120 mg solución inyectable en jeringa precargada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lanreotida (DCI) 60 mg, 90 mg o 120 mg (en forma de acetato de lanreotida).

Cada jeringa precargada contiene una solución sobresaturada de acetato de lanreotida, correspondiente a 0,246 mg de lanreotida base/mg de solución, que equivale a una dosis real por inyección de 60 mg, 90 mg o 120 mg de lanreotida, respectivamente.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Formulación semisólida, de color de blanco a amarillo claro, prácticamente libre de partículas exógenas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Myrelez está indicado en:

- Tratamiento de pacientes con acromegalia cuando las concentraciones circulantes de la hormona de crecimiento (GH) y/o el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) siguen siendo anómalas después de una intervención quirúrgica y/o radioterapia o en aquellos pacientes que precisen tratamiento médico.
- Tratamiento de pacientes adultos con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEs-GEP) de grado 1 y un subgrupo de grado 2 (índice Ki67 hasta 10 %) de intestino medio, páncreas o de origen desconocido donde se han excluido los de origen de intestino posterior, y que presentan enfermedad localmente avanzada irreseccable o metastásica (ver sección 5.1).
- Tratamiento de los síntomas asociados con los tumores neuroendocrinos (particularmente carcinoides).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento de la acromegalia

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

La dosis puede variar en función de la respuesta del paciente (evaluada mediante la sintomatología y/o el efecto bioquímico) o la posible experiencia del paciente con análogos de la somatostatina.

Por ejemplo, en pacientes previamente tratados con lanreotida 30 mg con una dosis cada 14 días, la dosis inicial de Myrelez debe ser de 60 mg cada 28 días y, en pacientes previamente tratados con lanreotida 30 mg con una dosis cada 10 días, la dosis inicial de Myrelez debe ser de 90 mg cada 28 días.

La dosis debe individualizarse en función de la respuesta del paciente (valorada por la mejora de los síntomas y/o disminución de los niveles de GH y/o IGF-1).

Para los pacientes en los que los síntomas clínicos y los parámetros bioquímicos no se controlan adecuadamente, se podrá aumentar la dosis hasta 120 mg cada 28 días.

Se podrá reducir la dosis, si se logra el control total de los parámetros clínicos (niveles de GH por debajo de 1 ng/ml; niveles normalizados de IGF-1 y/o desaparición de los síntomas).

Aquellos pacientes que estén bien controlados con un análogo de somatostatina también pueden ser tratados alternativamente con Myrelez 120 mg cada 42-56 días (6-8 semanas).

Todos los pacientes se deben someter a una supervisión a largo plazo de los síntomas y las concentraciones de GH y de IGF-1.

Tratamiento de pacientes adultos con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEs-GEP) de grado 1 y un subgrupo de grado 2 (índice Ki67 hasta 10 %) de intestino medio, páncreas o de origen desconocido donde se han excluido los de origen de intestino posterior, y que presentan enfermedad localmente avanzada irreseccable o metastásica

La dosis recomendada es una inyección de Myrelez 120 mg, administrada cada 28 días. El tratamiento con Myrelez se debe continuar tanto como el control tumoral así lo requiera.

Tratamiento de los síntomas clínicos asociados a los tumores neuroendocrinos

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

La dosis se ajustará de acuerdo con la mejora observada.

Insuficiencia renal y/o hepática

En pacientes con alteraciones de la función renal o hepática, no es necesario un ajuste de dosis debido a la amplia ventana terapéutica de la lanreotida (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

En pacientes ancianos, no es necesario un ajuste de dosis debido a la amplia ventana terapéutica de la lanreotida (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Myrelez no debe utilizarse en niños y adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Forma de administración

Myrelez debe administrarse por vía subcutánea profunda en el cuadrante superior externo de la nalga o en la zona superior de la cara externa del muslo.

Para los pacientes que reciben dosis estable de Myrelez, y tras recibir una instrucción adecuada, el medicamento puede ser administrado por el mismo paciente o por otra persona instruida para ello. En caso de autoadministración, la inyección se administrará en la zona superior de la cara externa del muslo.

El profesional sanitario es el que debe tomar la decisión sobre si es adecuada la administración por parte del paciente o de otra persona instruida para ello.

Independientemente del lugar de inyección, la aguja se insertará rápidamente en toda su longitud, sin plegar la piel y de forma perpendicular a ella.

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

Para consultar las instrucciones de uso, manipulación y eliminación del producto, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Myrelez no debe prescribirse a pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a la somatostatina o péptidos relacionados o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La lanreotida puede reducir la motilidad de la vesícula biliar, lo que facilita la formación de cálculos biliares, por tanto, se recomienda supervisar a los pacientes periódicamente. Ha habido informes posteriores a la comercialización de cálculos biliares que han resultado en complicaciones, como colecistitis, colangitis y pancreatitis, que han requerido colecistectomía en pacientes que toman lanreotida. Ante la sospecha de complicaciones de colelitiasis, debe suspenderse la lanreotida y tratarse adecuadamente.

Estudios farmacológicos en animales y en humanos muestran que la lanreotida, como la somatostatina y sus análogos, inhibe la secreción de insulina y glucagón. Por lo tanto, los pacientes tratados con lanreotida pueden experimentar hipoglucemia o hiperglucemia. Deben monitorizarse los niveles de glucosa en sangre cuando se inicia el tratamiento con lanreotida o cuando se modifica la dosis, así como ajustar convenientemente cualquier tratamiento antidiabético.

Se han observado ligeras disminuciones en las hormonas tiroideas durante el tratamiento con lanreotida en pacientes acromegálicos, aunque el hipotiroidismo clínico es raro (< 1 %). Se recomienda realizar pruebas de la función tiroidea cuando estén clínicamente indicadas.

En pacientes sin patología cardíaca subyacente, el uso de lanreotida puede provocar una disminución de la frecuencia cardíaca, sin alcanzar necesariamente el umbral de bradicardia. En pacientes con alteraciones cardíacas anteriores al inicio del tratamiento con lanreotida, puede aparecer bradicardia sinusal. Se recomienda actuar con precaución cuando se inicie el tratamiento con lanreotida en pacientes con bradicardia (ver sección 4.5).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los efectos farmacológicos gastrointestinales de lanreotida pueden producir una reducción de la absorción intestinal de medicamentos que se administren conjuntamente, incluyendo la ciclosporina. La administración concomitante de ciclosporina con lanreotida puede disminuir la biodisponibilidad relativa de la ciclosporina y, por tanto, puede ser necesario el ajuste de la dosis de ciclosporina para mantener niveles terapéuticos.

Debido a la moderada unión de lanreotida con las proteínas séricas, las interacciones con medicamentos con una unión elevada a proteínas plasmáticas son poco probables.

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

La administración concomitante de medicamentos que inducen bradicardia (por ejemplo, betabloqueantes) puede tener un efecto aditivo en la ligera reducción de la frecuencia cardiaca asociada a lanreotida, por lo que puede ser necesario un ajuste de dosis de este tipo de medicación concomitante.

Los limitados datos publicados disponibles indican que los análogos de somatostatina pueden disminuir el aclaramiento metabólico de compuestos que se sabe que se metabolizan mediante las enzimas del citocromo P450, lo que puede ser debido a la supresión de la hormona del crecimiento. Puesto que no puede excluirse que la lanreotida pueda tener este efecto, deben usarse con precaución otros medicamentos que se metabolicen principalmente por el CYP3A4 y que tengan un índice terapéutico bajo (p. ej., quinidina, terfenadina).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

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

Lactancia

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

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

Fertilidad

Se observó una reducción de la fertilidad en ratas hembras debido a la inhibición de la secreción de la GH a dosis mucho mayores de las alcanzadas en humanos a dosis terapéuticas.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas por pacientes con acromegalia y tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEs-GEP) tratados con lanreotida en ensayos clínicos se encuentran listados bajo el correspondiente grupo sistémico de acuerdo con la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas esperadas más frecuentes tras el tratamiento con lanreotida son las alteraciones gastrointestinales (las más comúnmente notificadas son diarrea y dolor abdominal, normalmente leve o moderado y transitorio), coleditiasis (a menudo, asintomática) y reacciones en el lugar de inyección (dolor, nódulos e induración).

El perfil de reacciones adversas es similar en todas las indicaciones.

| Sistema de clasificación por órganos y sistemas | Muy frecuentes (≥1/10) | Frecuentes (≥1/100 a <1/10) | Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) | Experiencia poscomercialización (frecuencia no conocida) |
|--|--|---|---|---|
| Infecciones e infestaciones | | | | Absceso en el sitio de inyección |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | Hipoglucemia, disminución del apetito**, hiperglucemia, diabetes mellitus | | |
| Trastornos psiquiátricos | | | Insomnio* | |
| Trastornos del sistema nervioso | | Mareo, cefalea, somnolencia** | | |
| Trastornos cardiacos | | Bradicardia sinusal* | | |
| Trastornos vasculares | | | Sofocos* | |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea, heces blandas*, dolor abdominal | Náuseas, vómitos, estreñimiento, flatulencias, distensión abdominal, molestias abdominales*, dispepsia, esteatorrea** | Heces descoloridas* | Pancreatitis |
| Trastornos hepatobiliares | Colelitiasis | Dilatación del conducto biliar* | | Colecistitis, colangitis |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Dolor musculoesquelético**, mialgia** | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Alopecia, hipotricosis* | | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Astenia, fatiga, reacciones en el lugar de inyección (dolor, masas, induración, nódulos, prurito) | | |
| Exploraciones complementarias | | Aumento de la ALT*, AST anormal*, ALT anormal*, aumento de bilirrubina en sangre*, aumento de glucosa en sangre*, aumento de hemoglobina glicosilada*, pérdida de peso, disminución de los enzimas pancreáticos** | Aumento de la AST*, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre*, bilirrubina en sangre anormal*, disminución del sodio en sangre* | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | Reacciones alérgicas (incluyendo angioedema, anafilaxis, hipersensibilidad) |

* Sobre la base de un grupo de estudios realizados en pacientes acromegálicos

** Sobre la base de un grupo de estudios realizados en pacientes con TNEs-GEP

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis, está indicado el tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas hipotalámicas e hipofisarias y sus análogos; Somatostatina y análogos, código ATC: H01C B03

Mecanismo de acción

Lanreotida es un octapéptido derivado de la somatostatina endógena. Como la somatostatina, la lanreotida es un péptido que inhibe un gran número de mecanismos endocrinos, neuroendocrinos, exocrinos y paracrinos. Presenta una elevada afinidad por los receptores de la somatostatina humana (SSTR) 2 y 5 y menos afinidad por los SSTR 1, 3 y 4. Se considera que la actividad en los SSTR 2 y 5 es el principal mecanismo responsable de la inhibición de la Hormona del Crecimiento. La lanreotida es más activa que la somatostatina natural y muestra una mayor duración de la acción.

Lanreotida, como la somatostatina, inhibe la secreción exocrina, incluyendo la secreción basal de motilina, del péptido inhibidor gástrico y del polipéptido pancreático, pero no tiene efectos significativos sobre la secreción en ayunas de secretina o gastrina. Además, disminuye los niveles plasmáticos de cromogranina A y de 5-HIAA (ácido 5-hidroxiindolacético) en la orina de pacientes con TNEs-GEP y niveles elevados de estos marcadores tumorales. La lanreotida inhibe notablemente los aumentos de flujo sanguíneo de la arteria mesentérica superior y el flujo sanguíneo venoso portal inducidos por las comidas. La lanreotida disminuye de manera significativa la secreción de agua, sodio, potasio y cloro del yeyuno estimulada por la prostaglandina E₁. También reduce los niveles de prolactina en los pacientes acromegálicos con tratamiento prolongado.

En un estudio abierto, lanreotida 120 mg se administró cada 28 días durante 48 semanas en 90 pacientes acromegálicos diagnosticados con macroadenoma pituitario sin tratamiento previo.

En el 63 % de los pacientes se observó una reducción del volumen tumoral de ≥ 20 % (IC del 95 %: 52 %-73 %). En la Semana 48, el porcentaje medio de reducción del volumen tumoral fue del 26,8 %; los niveles de hormona del crecimiento fueron inferiores a 2,5 $\mu\text{g/l}$ en el 77,8 % de los pacientes, y los niveles de IGF-1 se normalizaron en el 50 %. En el 43,5 % de los pacientes, se observaron niveles normalizados de IGF-1 conjuntamente con niveles de hormona del crecimiento por debajo de 2,5 $\mu\text{g/l}$. La mayor parte de los pacientes informaron de un alivio claro de los síntomas de la acromegalia como fatiga, sudoración excesiva, artralgia o hinchazón de tejidos blandos. A partir de la Semana 12, se observó una reducción tanto del volumen tumoral como de los niveles de hormona del crecimiento y de IGF-1. Pacientes que necesitaban cirugía o radioterapia de la glándula pituitaria durante la duración del estudio, fueron excluidos del estudio.

Para evaluar el efecto antiproliferativo de lanreotida se llevó a cabo un estudio de fase III con lanreotida, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 96 semanas de duración, en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir lanreotida 120 mg cada 28 días (n = 101) o placebo (n = 103). La aleatorización se estratificó de acuerdo a la terapia previa a la inclusión en el estudio y por la

presencia/ausencia de progresión durante la fase de selección correspondiente a los 3-6 meses previos a la visita basal según evaluación por criterios RECIST 1.0 (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos).

Los pacientes tenían metástasis y/o enfermedad localmente avanzada inoperable con diagnóstico histológico confirmado de tumores bien o moderadamente diferenciados localizados principalmente en el páncreas (44,6 % de los pacientes), intestino medio (35,8 %), intestino posterior (6,9 %) o de otra localización/localización del primario desconocida (12,7 %).

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

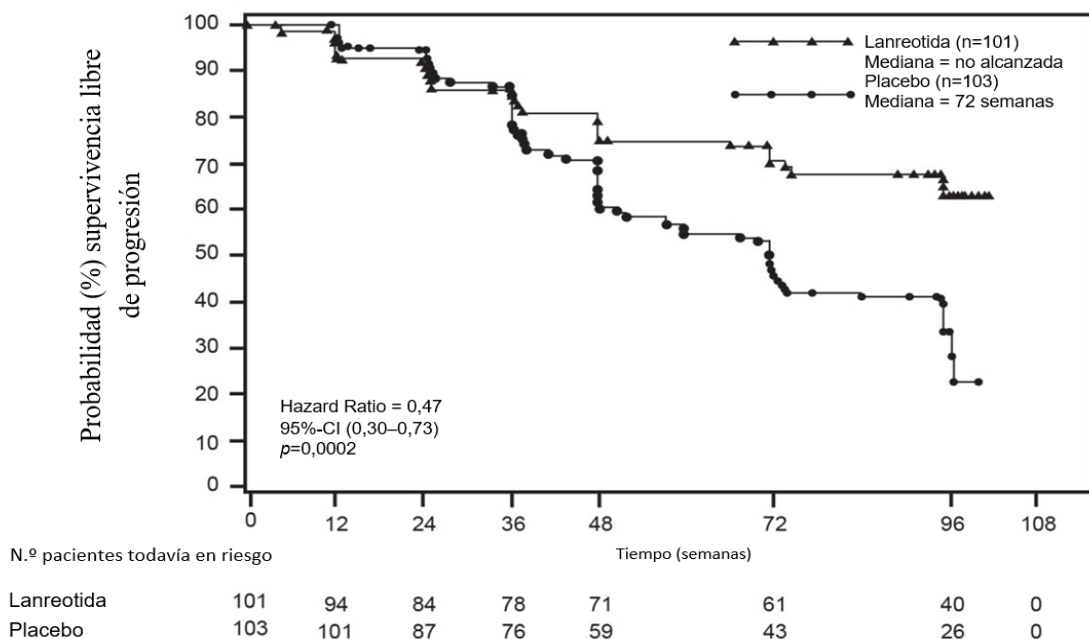
En total, el 52,5 % de los pacientes tuvieron una carga tumoral hepática ≤ 10 %; el 14,5 % tuvieron una carga tumoral hepática de > 10 y ≤ 25 % y el 33 % tuvieron una carga tumoral hepática de > 25 %.

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

Tabla 1. Resultados de eficacia en el estudio en fase III

| Mediana de la supervivencia libre de progresión (semanas) | | Hazard ratio (95 % IC) | Reducción del riesgo de progresión o muerte | valor <i>p</i> |
|---|---|-------------------------|---|----------------|
| Ianreotida (n = 101) | Placebo (n = 103) | | | |
| > 96 semanas | 72,00 semanas (95 % IC: 48,57; 96,00) | 0,470 (0,304; 0,729) | 53 % | 0,0002 |

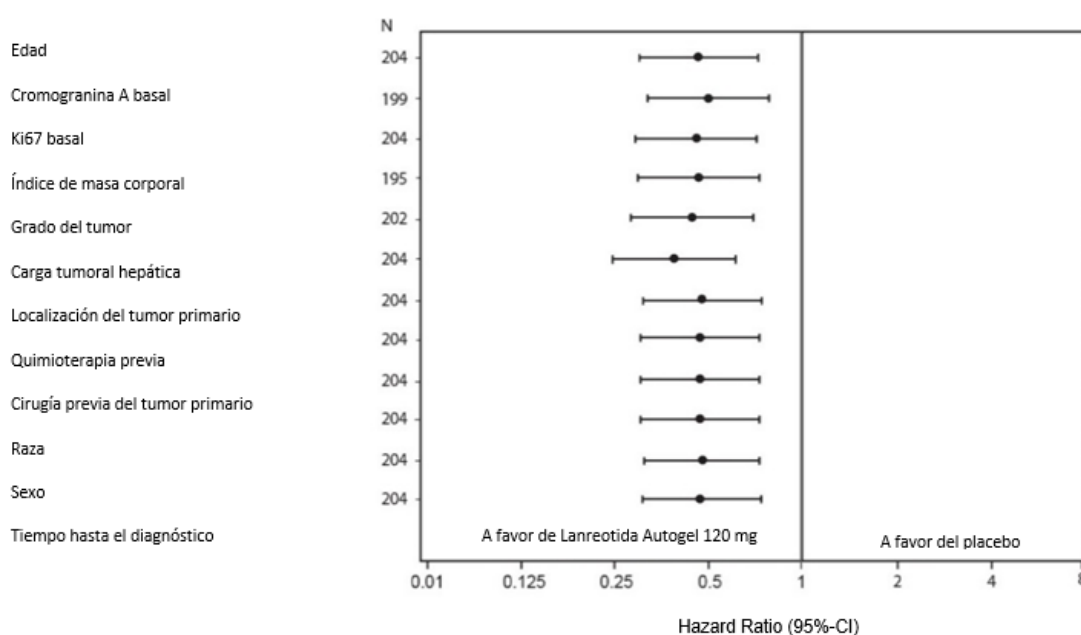
Figura 1. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión



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

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

Figura 2. Resultados del análisis de covariables de SLP mediante modelo de Cox de riesgos proporcionales



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

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene lanreotida en todos los grupos de la población pediátrica en la acromegalia y el gigantismo hipofisario (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). La Agencia Europea de Medicamentos ha incluido los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (salvo el neuroblastoma, el neuroganglioblastoma y el feocromocitoma) en la lista de exenciones de clase.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos intrínsecos de la lanreotida tras su administración intravenosa a voluntarios sanos indican una distribución extravascular limitada, con un volumen de distribución de 16,1 l en el estado estacionario. El aclaramiento total fue de 23,7 l/h; la vida media terminal fue de 1,14 horas, y el tiempo medio de residencia fue de 0,68 horas.

En estudios que evaluaban la excreción, menos del 5 % de la lanreotida se excretó en orina, y menos del 0,5 % se recuperó inalterado en heces, lo que indica algún tipo de excreción biliar.

Después de una inyección subcutánea profunda de lanreotida 60, 90 y 120 mg a voluntarios sanos, la concentración de lanreotida aumentó hasta alcanzar unas medias de concentración máxima en suero de 4,25, 8,39 y 6,79 ng/ml, respectivamente. Estos valores de C_{max} se alcanzaron durante el primer día tras la administración a las 8, 12 y 7 horas (mediana de los valores). Desde el pico de niveles séricos, las concentraciones de lanreotida disminuyen lentamente siguiendo una cinética de primer orden, con una semivida de eliminación terminal de 23,3, 27,4 y 30,1 días, respectivamente. A las 4 semanas tras la administración, los niveles medios de lanreotida en suero fueron de 0,9, 1,11 y 1,69 ng/ml, respectivamente. La biodisponibilidad absoluta fue de 73,4, 69,0 y 78,4 %, respectivamente.

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

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

Los perfiles farmacocinéticos lineales de liberación se observaron tras una administración subcutánea profunda de lanreotida 60, 90 y 120 mg en pacientes acromegálicos.

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

Insuficiencia renal/hepática

Los sujetos con insuficiencia renal grave muestran una disminución de aproximadamente dos veces el aclaramiento sérico total de lanreotida, con el consecuente aumento en la vida media y el AUC. En sujetos con un daño renal moderado a grave, se ha observado una reducción del aclaramiento (30 %). El volumen de distribución y el tiempo medio de residencia aumentan en sujetos con cualquier grado de insuficiencia hepática.

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

No se han estudiado pacientes con TNEs-GEP con insuficiencia hepática (según puntuación de Child-Pugh).

No es necesario modificar la dosis de inicio en pacientes con daño renal o hepático, ya que se espera que las concentraciones séricas de lanreotida en estas poblaciones de pacientes estén dentro del rango de concentración bien tolerada en sujetos sanos.

Ancianos

Los pacientes ancianos muestran un incremento en la vida media y el tiempo medio de residencia en relación con sujetos jóvenes sanos. No es necesario modificar la dosis de inicio en los pacientes ancianos, ya que se espera que las concentraciones séricas de lanreotida en esta población estén dentro del rango de concentraciones bien tolerada en sujetos sanos.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

En los ensayos carcinogénicos realizados en ratas y ratones, no se observaron cambios neoplásicos sistémicos a dosis mucho mayores que las alcanzadas en humanos a dosis terapéuticas. Se observó un aumento en la incidencia de tumores subcutáneos en el lugar de inyección, probablemente debido al incremento en la frecuencia de dosis en los animales (diario), comparada con la dosis mensual en humanos, por lo que no debería ser clínicamente relevante.

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

Lanreotida no fue teratogénica en ratas y conejos. Se observó toxicidad embrionaria/fetal en ratas (aumento de la pérdida previa a la implantación) y en conejos (aumento de la pérdida posterior a la implantación). Los estudios de reproducción en ratas preñadas que recibieron 30 mg/kg por inyección subcutánea cada 2 semanas (5 veces la dosis en humanos, según las comparaciones del área de superficie corporal) dieron como resultado una disminución de la supervivencia embrionaria/fetal. Los estudios en conejas preñadas que recibieron inyecciones subcutáneas de 0,45 mg/kg/día (dos veces la exposición terapéutica en humanos a la dosis máxima recomendada de 120 mg, según las comparaciones de la superficie corporal relativa) muestran una disminución de la supervivencia fetal y un aumento de anomalías del tejido blando/esquelético fetal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables.
Ácido acético glacial (para ajustar el pH).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

El producto se debe administrar inmediatamente después de abrir la bolsa de aluminio protectora.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) en el embalaje original para protegerlo de la luz.

El producto se puede guardar de nuevo en la nevera (el número de cambios de temperatura no debe ser de más de tres) para su almacenamiento y uso posterior, siempre y cuando se haya conservado en la bolsa sellada a una temperatura máxima de 40 °C, durante un máximo de 72 horas en total.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Myrelez se suministra en una jeringa precargada (polipropileno con pistón del émbolo de goma de elastómero termoplástico, sellado con tapa de polipropileno), contenida en una bandeja de plástico y sellada dentro de una bolsa de aluminio, y un dispositivo de seguridad de la aguja automático de un solo uso y envasado por separado, ambos envasados en una caja de cartón.

Caja con una jeringa de 0,5 ml y una aguja de seguridad coenvasada (1,2 mm × 20 mm).
Multienvase de 3 cajas, cada una de ellas con una jeringa de 0,5 ml y una aguja de seguridad coenvasada (1,2 mm × 20 mm).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Para un solo uso inmediato tras la primera apertura. Si la bolsa está deteriorada o abierta, no lo use.

Es importante que la inyección del producto se realice siguiendo estrictamente las instrucciones incluidas en el prospecto.

El dispositivo de inyección usado se debe eliminar en un contenedor para objetos cortopunzantes específico.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amdipharm Limited
Unit 17
Northwood House
Northwood Crescent
Northwood
Dublín 9
D09 V504
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Myrelez 60 mg. N° Reg AEMPS: 86176
Myrelez 90 mg. N° Reg AEMPS: 86175
Myrelez 120 mg. N° Reg AEMPS: 86174

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

Agosto 2021 / Septiembre 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2024