

ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA NEL TRATTAMENTO DEI NETS

a cura di

Fernando Cirillo





ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA NEL TRATTAMENTO DEI NETS

a cura di

Fernando Cirillo

*Dipartimento di Chirurgia,
Unità Operativa di Chirurgia Generale
Polo Tumori Ormonali Rari,
Unità Semplice di Chirurgia dei Tumori Ormonali Rari
Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri
Cremona*

Tutti i diritti sono riservati in tutti i Paesi.

*Nessuna parte del presente volume può essere riprodotta, tradotta o adattata con alcun mezzo
(compresi i microfilm, le copie fotostatiche e le memorizzazioni elettroniche)
senza il consenso scritto dell'Editore.*

Stampa su carta con certificazione FSC (Forest Stewardship Council)
e con inchiostri vegetali.

© 2014 LingoMed
Milano - Firenze - Napoli
www.lingomed.it
Lingomed è un logo di Lingo Communications s.r.l.

INTRODUZIONE

I tumori neuroendocrini (NETs) sono neoplasie rare con una incidenza in aumento negli ultimi decenni, ben al di sopra degli storici 1-2 nuovi casi/100.000/abitanti per anno [1]. Nella maggior parte dei casi si tratta di tumori ben differenziati con lunghe sopravvivenze, mentre in pochi casi si osservano tumori con le caratteristiche biologiche della neoplasia aggressiva che presenta prognosi severa, non diversa da quella dei comuni tumori epiteliali ad alto grado di malignità. In quasi la metà dei casi è presente una sindrome ormonale che li caratterizza [2].

Al trattamento chirurgico, considerato da sempre il gold standard, si sono affiancati alcuni farmaci che hanno permesso una gestione interdisciplinare forse più complessa, ma con riscontri maggiormente efficaci.

Fra le molecole che hanno creato una vera e propria rivoluzione nella terapia dei NETs, la somatostatina e i suoi analoghi meritano il posto più importante. La somatostatina (Somatostatin-Release Inhibiting Hormone) è un peptide distribuito quasi ubiquitariamente nel nostro organismo dove sono presenti due differenti forme biologicamente attive – la somatostatina 14 e 28 – che differiscono fra loro per attività, numero di aminoacidi, peso molecolare, distribuzione nei tessuti e legame recettoriale, potendo svolgere le loro differenti funzioni biologiche in senso endocrino, paracrino e autocrino [3-7].

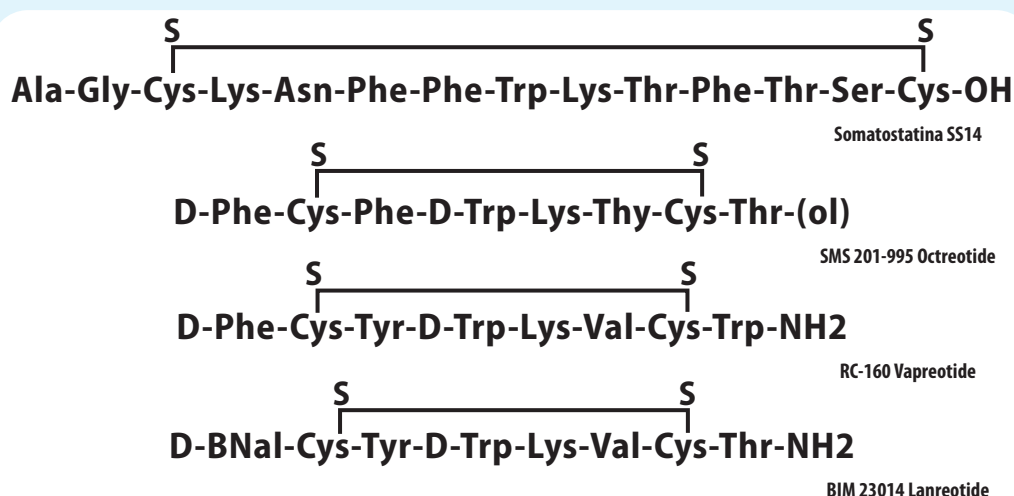
La breve emivita della somatostatina nativa ha contribuito alla sintesi di molecole analoghe caratterizzate da differenti sequenze aminoacidiche con attività biologica potenziata e soprattutto un'emivita di maggiore durata.

GLI ANALOGHI DELLA SOMATOSTATINA: LANREOTIDE E OCTREOTIDE

Il primo analogo sintetizzato, indicato inizialmente con la sigla SMS 201-995, è l'octapeptide oggi conosciuto come octreotide [8, 9]. Un altro importante octapeptide ciclico è stato successivamente commercializzato con la sigla BIM 23014, oggi noto come lanreotide, che presenta caratteristiche biologiche del tutto simili a octreotide, dotato di una stabilità molecolare e una selettività recettoriale migliori rispetto alla somatostatina nativa [10]. Fra i numerosi analoghi sintetizzati a scopo sperimentale riveste un ruolo importante octastatina (vapeotide acetato, RC-160) studiato in un importante trial scandinavo [11] (**Figura 1**). Dopo la metà degli

anni '90, l'introduzione in clinica degli analoghi a lento rilascio (octreotide LAR 10, 20, 30 mg; lanreotide PR 30, 60 mg; lanreotide Autogel® 60, 90, 120 mg) ha permesso l'uso di queste molecole con una migliore *compliance* per il paziente che è così passato dalle 90 somministrazioni mensili di octreotide acetato sottocute alla somministrazione intramuscolare di octreotide e sottocute profonda di lanreotide, con differente *timing* mensile, in relazione alla diversa cinetica e alle diverse esigenze del paziente, garantendo una costante saturazione recettoriale e di conseguenza una maggiore efficacia del farmaco nel tempo [12].

Figura 1: Somatostatina 14 e suoi principali analoghi.



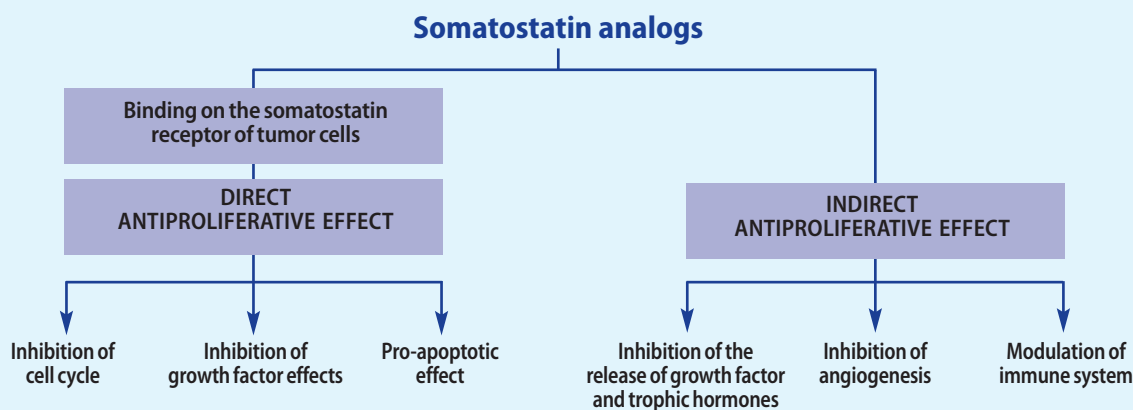
2

I MECCANISMI D'AZIONE

Gli analoghi della somatostatina, oltre a provvedere al controllo della sindrome ormonale, sembra possano contribuire al controllo della proliferazione cellulare attraverso due me-

canismi diversi (**Figura 2**): il primo, diretto, implica il legame di queste sostanze con specifici recettori di membrana; l'altro, indiretto, favorisce l'effetto antiproliferativo attraverso l'ini-

Figura 2: Attività diretta e indiretta degli analoghi della somatostatina.



Susini C, et al. 2006.

bizione di alcuni importanti fattori di crescita [13]. L'interazione dell'analogo con i 5 sottotipi recettoriali di membrana – e, in particolare, col 2 e 5 – determina l'arresto della divisione cellulare come risultato della modulazione del segnale intracellulare di apoptosi [14].

A questo meccanismo sembra partecipare anche l'interazione col sottotipo recettoriale 3 [15]. Le evidenze sperimentali suggeriscono che l'attività citostatica diretta degli analoghi della somatostatina dipende fortemente dalla selettività recettoriale, senza la quale non è possibile trasferire il segnale di apoptosi all'interno della cellula [16-18].

Viene riportato che la somatostatina e i suoi analoghi di sintesi eserciterebbero un effetto antiproliferativo indiretto, attraverso l'inibizione di peptidi (insulina, prolattina, gastrina, colecistochinina, ormone della crescita) e di fattori di crescita

in grado di regolare la crescita tumorale. Fra questi ultimi, di importanza strategica sono il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) per il controllo della attività anti-angiogenetica neoplastica (19), l'Epidermal Growth Factor (EGF) e l'Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1), quest'ultimo in grado a sua volta di controllare la secrezione dell'ormone della crescita [16]. Infine, la somatostatina e gli analoghi di sintesi sarebbero in grado di esercitare un particolare effetto antiproliferativo attraverso la modulazione del sistema immunitario [13, 20]. A solo titolo di esempio, l'interferone γ secreto dalle cellule T, il Tumor Necrosis Factor α e l'interleuchina 1 β secreti dai monociti sono inibiti dalla somatostatina [16]. Ci sono inoltre evidenze sulla modulazione dell'attività delle cellule Natural Killer in corso di trattamento con octreotide in pazienti affetti da carcinoma metastatico [16].

GLI STUDI RETROSPETTIVI: LANREOTIDE

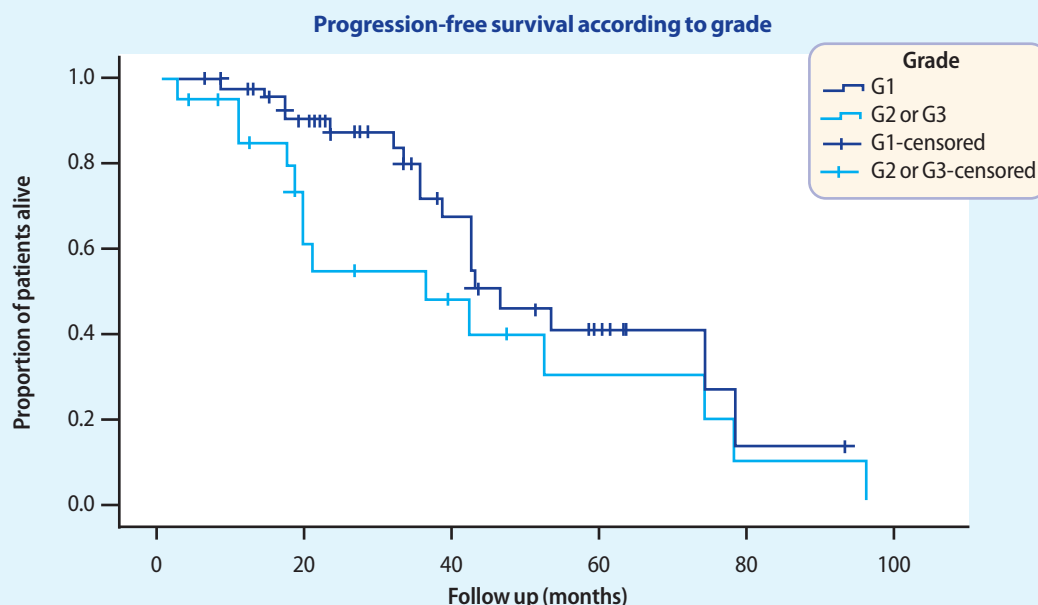
In uno studio retrospettivo, nel corso di 9 anni di terapia sono stati considerati 69 pazienti affetti da NET *midgut* funzionante e metastatico con conferma istologica e scintigrafica per captazione recettoriale; 58 di questi (84%) erano naïve al trattamento con analoghi della somatostatina. Di questi pazienti, 23 erano stati trattati con una dose iniziale di lanreotide PR pari a 60 mg ogni 28 giorni, altri con lanreotide PR 90 mg ogni 28 giorni (36), altri ancora con lanreotide Autogel® 120 mg ogni 28 giorni (7).

In accordo con la classificazione ENETS i pazienti erano stati stratificati in 3 gruppi distinti: G1 (basso grado, ki67 uguale o inferiore al 2%), G2 (grado intermedio, ki67 3-20%), G3 (alto grado, ki67 >20%). Il controllo della sindrome fu osservato nel 91% dei casi per il *flushing* e nel 62% dei pazienti per la diarrea. SD fu osservata nel 54% dei casi (37/69), mentre nel 26% dei casi (18/69) fu osservata la progressione clinica e

radiologica della malattia. Nel 73% dei casi non fu necessaria una dose aggiuntiva di farmaco. La sopravvivenza globale fu pari al 96% a 1 anno, 78% a 3 anni e 72% a 5 anni con una differenza statisticamente poco significativa per i pazienti che avevano avuto necessità di un trattamento aggiuntivo di dose del farmaco. I dati relativi alla sopravvivenza libera da progressione della malattia (PFS) in relazione al grading sono riportati nella **Figura 3** [21].

In altri due studi retrospettivi viene valutata l'efficacia di lanreotide Autogel® 120 mg ogni 28 giorni, rispettivamente in 23 e 30 pazienti affetti da NET ben differenziato metastatico [22, 23]. I risultati hanno evidenziato un miglioramento della sintomatologia, *flushing* (85,7%) e diarrea (55,6%) [22], ed è stata osservata una risposta parziale pari all'8,7% [22] e al 3,7% dei casi [23]; SD era invece presente nel 65,3% [22] e nell'88,9% dei casi [23].

Figura 3: Curve di sopravvivenza (metodo Kaplan-Meier). La sopravvivenza globale per i pazienti NETs con basso grado G1 (n = 48) è contraddistinta da una linea blu, quella per i pazienti con grado intermedio G2 e alto grado G3 (n = 21) è invece contraddistinta da una linea azzurra ($p = 0,269$).



GLI STUDI RETROSPETTIVI: OCTREOTIDE

Altri studi hanno posto come obiettivo la verifica degli effetti antiproliferativi di octreotide a dosaggio variabile. In questi, SD si è osservata in percentuali variabili dal 40 al 63% dei casi, mentre un divario maggiore (0-31%) è stato osservato fra le risposte parziali (PR). Negli studi raccolti, le risposte più significative (PR e SD) sono state osservate con dosaggi diversi di octreotide, suggerendo l'ipotesi di una possibile risposta dose-dipendente [24-32] (Tabella I).

Queste risposte confrontate con quelle osservate per lanreotide, in diverse formulazioni e dosaggi, suggeriscono che gli analoghi della somatostatina appartengono ad una classe

di molecole con effetto antiproliferativo in virtù di una rilevante percentuale di SD [11, 33-44] (Tabella II).

L'ampia variabilità nelle risposte osservate negli studi raccolti può essere imputabile alla presenza di una popolazione eterogenea per istotipo e sede del tumore (digestivo/non digestivo), ad un diverso stadio della malattia e grado di differenziazione cellulare (da G1 a G3), ad una differente espressione ormonale del tumore (funzionante/non funzionante), allo stato recettoriale *in vivo* non sempre esplorato, infine alla linea terapeutica (pazienti naïve/trattati).

Tabella I: Attività antiproliferativa di Octreotide (50-6000 µg/die).

Autore	Anno	Pazienti	PR* (%)	SD [†] (%)	PD [‡] (%)
Gorden	1989	94	13	63	24
Kvols, <i>et al</i>	1989	66	17	–	–
Eriksson, <i>et al</i>	1990	14	28,5 (16-21 mesi)	–	–
Öberg, <i>et al</i>	1991	22	9	–	–
Arnold, <i>et al</i>	1992	68	4,4	50	45
Anthony, <i>et al</i>	1993	13	31	15	54
Saltz, <i>et al</i>	1993	34	0	50 (0-27 mesi)	–
Arnold, <i>et al</i>	1994	47	0	40	–
di Bartolomeo, <i>et al</i>	1996	58	3	43 (> 6 mesi)	–
TOTALE		416	11,7	43,5	41

*PR: Risposta parziale

[†]SD: Malattia stabile

[‡]PD: Malattia in progressione

Tabella II: Attività antiproliferativa octreotide vs lanreotide vs RC-160 (882 pazienti).

	Octreotide	Lanreotide	Lanreotide 10	Lanreotide 30	Lanreotide 30	RC-160
Dose	50-6000 µg/die	2250-15000 µg/die	10 mg x 3/mese	30 mg x 2/mese	30 mg x 3/mese	1,5 mg (in infusione continua)
PR*	0-31%	14,1%	–	6,9%	–	–
SD [†]	40-63%	47%	90%	45%	77,7 %	68%
PD [‡]	24-54%	52,4%	–	39,1%	–	24%
Pazienti	416	62	10	341	18	35

*PR: Risposta parziale

[†]SD: Malattia stabile

[‡]PD: Malattia in progressione

Cirillo F. 2010.

PROMID E CLARINET

Un recente tentativo di offrire una conferma alla capacità citostatica degli analoghi della somatostatina lo si deve allo studio PROMID, limitatamente ad octreotide LAR, con un miglioramento significativo del tempo alla progressione del tumore (TTP) [45]. CLARINET (Controlled study of Lanreotide Antiproliferative Response In NET) è invece uno studio multicentrico di fase III, randomizzato in doppio cieco, placebo-controllato disegnato con lo scopo di valutare il TTP o il decesso, e la risposta a 48 e 96 mesi dall'inizio del trattamento

in pazienti affetti da NET entero-pancreatico o di origine sconosciuta trattati con lanreotide Autogel® 120 mg ogni 28 giorni [46]. I primi dati dello studio sono stati presentati al Congresso ESMO 2013. PROMID e CLARINET si differenziano per la diversa tipologia dei pazienti arruolati: caratteristica importante di quest'ultimo studio è la progressione della malattia verificata al momento dell'ingresso del paziente nello studio, motivo che potrà fornire nuovi dati sulla reale stabilizzazione di malattia.

Tabella III: Risposta antiproliferativa di lanreotide.

Autore	Anno	Pazienti	PR (%)	SD (%)	PD (%)
Tomassetti, <i>et al</i> (PR)	1998	18 30 mg/10 gg	–	77	22
Wymenga, <i>et al</i> (PR)	1999	31 30 mg/14 gg	6,4	80,6	13
Ducreux, <i>et al</i> (PR)	2000	39 30 mg/14 gg (F) 30 mg/10 gg (NF)	5	48,7	41
Ricci, <i>et al</i> (PR)	2000	25 30 mg/14 gg	8	40	–
Aparicio, <i>et al</i> (OCT/PR)	2001	17 (OCT 300 µg/die sc) 11 (PR 30 mg/14 gg) 7 (OCT+PR)	3	57 76 (basso grado) 33 (alto grado)	– – –
Faiss, <i>et al</i> (LAN)	2003	25 1 mg x 3/die sc	4	28	56
Bajetta, <i>et al</i> (PR/ATG)	2006	30 (PR 60 mg/28 gg) 30 (ATG 120 mg/28 gg)	4 –	66 68	– –
Martin-Richard, <i>et al</i> (ATG)	2013	30 (120 mg/28 gg)	3,7	88,9	7
Khan, <i>et al</i> (PR/ATG)	2011	23 (PR 60 mg/28 gg) 36 (PR 90 mg/28 gg) 7 (ATG 120 mg/28 gg)	–	54	30 (RECIST + Clinica)
Bianchi, <i>et al</i> (ATG)	2011	23 120 mg/28 gg	8,7	65,3	26
TOTALE		352	6,3	62,2	28,8

ATG: Lanreotide Autogel® 60, 90, 120 mg
PR: Lanreotide 30, 60 mg
LAN: Lanreotide sc

OCT: Octreotide sc
PR: Risposta parziale
SD: Stabilizzazione di malattia

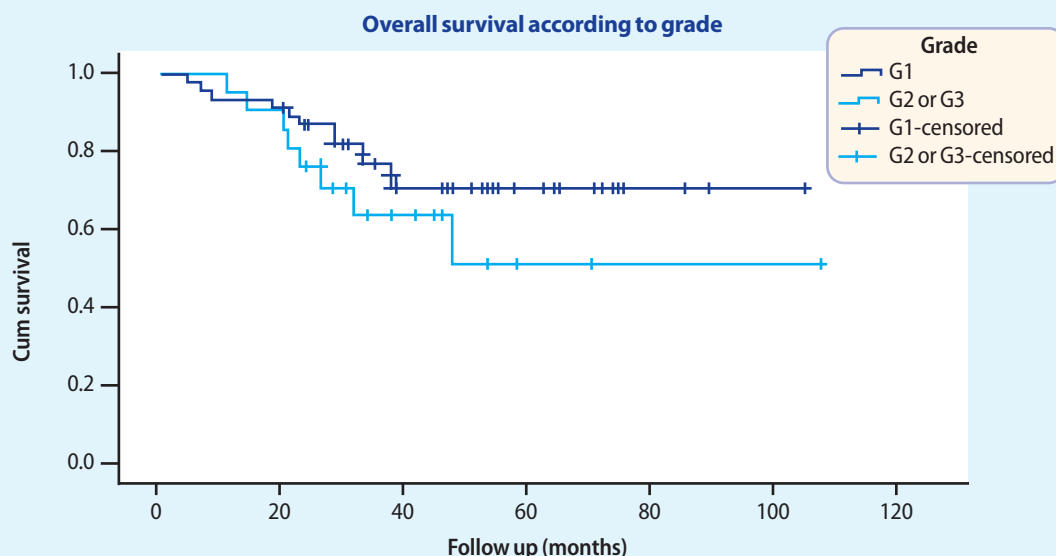
PD: Progressione di malattia
F: Tumore Funzionante
NF: Tumore Non-Funzionante

Stabilizzazione di Malattia

Una parte di questi dati sono già noti e ci giungono da una serie di lavori, alcuni dei quali non recenti e retrospettivi, in pazienti trattati con lanreotide. Nei lavori precedenti al 2003 si fa prevalentemente riferimento al trattamento con lanreotide PR (30 mg ogni 10-14 giorni) mentre nei lavori successivi a questa formulazione si aggiunge lanreotide Autogel® (120 mg ogni 28 giorni) [21-23, 41-44, 47-49] (**Tabella III**). Anche se il *bias* di arruolamento si presenta ampio (numerosi pazienti pre-trattati, soprattutto nei lavori meno recenti e in quelli retrospettivi), i dati raccolti nel loro insieme suggeri-

scono l'idea che lanreotide sia una molecola dotata di un provato effetto antiproliferativo. La percentuale media di PR nei lavori considerati è pari al 6,3%, mentre SD è presente nel 62,2% dei casi, dati ampiamente comparabili con quelli osservati per octreotide a dosaggio variabile. In particolare, il trattamento con lanreotide PR presenta una SD più favorevole nei NETs ben differenziati rispetto a quelli scarsamente differenziati, con percentuali rispettivamente del 76% e del 33% [47]. Anche la sopravvivenza risulta maggiore nei NETs G1 rispetto ai NETs G2-G3 [21], ciò in linea coi dati presenti in letteratura (**Figura 4**).

Figura 4: Curve di sopravvivenza (metodo Kaplan-Meier) nei pazienti affetti da NET G1 a basso grado (n = 48) contraddistinti da una linea blu, e nei pazienti affetti da NET di grado intermedio G2 e alto grado di malignità G3 (n = 21) contraddistinti da una linea azzurra, trattati con lanreotide ($p = 0,269$).





CONCLUSIONE

I dati raccolti confermano che gli analoghi della somatostatina conservano un ruolo strategico nel trattamento dei NETs per il controllo della sindrome, ma possiedono anche un'evidente attività di stabilizzazione di malattia. Questi dati, insieme alla buona tollerabilità e al profilo di sicurezza ne confermano l'importanza dell'utilizzo clinico.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9 (1): 61-72.
- [2] Modlin IM, Moss SF, Gustafsson BI, et al. The archaic distinction between functioning and nonfunctioning neuroendocrine neoplasms is no longer clinically relevant. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396 (8): 1145-56.
- [3] Reichlin S. Somatostatin. *N Engl J Med* 1983; 309 (24): 1495-501.
- [4] Shoelson SE, Polonsky KS, Nakabayashi T, et al. Circulating forms of somatostatin like immunoreactivity in human plasma. *Am J Physiol* 1986; 250 (4 Pt 1): E 42834.
- [5] Reisine T, Bell GI. Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocrine Rev* 1995; 16 (4): 427-42.
- [6] Srikant CB, Patel YC. Somatostatin receptors: evidence for functional and structural heterogeneity. In: Reichlin S (ed). Somatostatin. Basic and clinical status. New York, Plenum Press, 1987; 89.
- [7] Larsson LI, Goltermann N, de Magistris L, et al. Somatostatin cells processes as pathway for paracrine secretion. *Science* 1979; 205 (4413): 1393-95.
- [8] Veber DF, Holly FW, Nutt RF, et al. Highly active cyclic and bicyclic somatostatin analogue of reduced ring size. *Nature* 1979; 280 (5722): 512-4.
- [9] Bauer W, Briner U, Doepfner W, et al. SMS 201-995 a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci* 1982; 31 (11): 1133-40.
- [10] Moreau SC, Murphy WA, Coy DH. Comparison of somatuline (BIM 23014) and somatostatin on endocrine and exocrine activities in the rat. *Drug Development Res* 1991; 22 (1): 79-93.
- [11] Eriksson B, Janson ET, Bax ND, et al. The use of new somatostatin analogues, lanreotide and octastatin, in neuroendocrine gastro-intestinal tumours. *Digestion* 1996; 57 (1): 77-80.
- [12] Cirillo F. Role of somatostatin analogs in the management of neuroendocrine tumors. *Tumori* 2010; 96 (2): 191-97.
- [13] Lamberts SWJ, Krenning EP, Reubi JC. The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. *Endocrine Rev* 1991; 12 (4): 450-82.
- [14] Froidevaux S, Eberle AN. Somatostatin analogs and radiopeptides in cancer therapy. *Biopolymers* 2002; 66 (3): 161-83.
- [15] Pollak MN, Schally AV. Mechanism of antineoplastic action of somatostatin analogs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217 (2): 143-52.
- [16] Susini C, Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann Oncol* 2006; 17 (12): 1733-42.
- [17] Imam H, Eriksson B, Lukinius A, et al. Induction of apoptosis in neuroendocrine tumors of the digestive system during treatment with somatostatin analogs. *Acta Oncol* 1997; 36 (6): 607-14.
- [18] Eriksson B, Renstrup J, Imam H, et al. High dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumors: clinical and biological effects. *Ann Oncol* 1997; 8 (10): 1041-44.
- [19] Lawnick H, StepieD H, Wyczółkowska J, et al. Effect of somatostatin and octreotide on proliferation and vascular endothelial growth factor secretion from murine endothelial cell line (HECa10) culture. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268 (2): 567-71.
- [20] Bousquet C, Puente E, Buscail L, et al. Antiproliferative effect of somatostatin and analogs. *Chemotherapy* 2001; 47 (2): 30-39.
- [21] Khan MS, El-Khouly F, Davies P, et al. Long-term results of treatment of malignant carcinoid syndrome with prolonged release Lanreotide (Somatuline Autogel). *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34 (2): 235-42.
- [22] Bianchi A, De Marinis L, Fusco A, et al. The treatment of neuroendocrine tumors with long-acting somatostatin analogs: a single center experience with lanreotide autogel. *J Endocrinol Invest* 2011; 34 (9): 692-7.
- [23] Martín-Richard M, Massutí B, Pineda E, et al. Antiproliferative effects of lanreotide autogel in patients with progressive, well-differentiated neuroendocrine tumours: a Spanish, multicentre, open-label, single arm phase II study. *BMC Cancer* 2013; 13: 427.
- [24] Anthony L, Johnson D, Hande K, et al. Somatostatin analogue phase I trial neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* 1993; 32: 217-23.

- [25] Gorden, P. Somatostatin and somatostatin analogue (SMS 201-995) in the treatment of hormone-secreting tumors of the pituitary and gastrointestinal tract and non neoplastic disease of the gut. *Ann Intern Med* 1989; 110: 35-50.
- [26] Arnold R, Benning R, Neuhaus C, et al. Gastroentero-pancreatic endocrine tumours: effect of Sandostatin on tumours growth. *Metabolism* 1992; 41: 116-18.
- [27] Arnold R, Frank M, Kajdan U. Management of gastroenteropancreatic endocrine tumors; the place of somatostatin analogues. *Digestion* 1994; 55: 107-13.
- [28] Saltz L, Trochanowski B, Buckley M, et al. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and non-functional neuroendocrine tumors. *Cancer* 1993; 72: 244-48.
- [29] di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, et al. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 1996; 77: 402-8.
- [30] Eriksson B, Skogseid B, Lundqvist G. Medical treatment and long-term survival in a prospective study of 84 patients with endocrine pancreatic tumors. *Cancer* 1990; 65 (9): 1883-90.
- [31] Kvols LK, Reubi JC. Treatment of metastatic carcinoid tumors with somatostatin analogue (octreotide) and correlation of response with presence of somatostatin receptors. International Symposium on Somatostatin, Canada, 1989; abstr 35.
- [32] Öberg K, Norheim I, Theodorsson E. Treatment of malignant midgut carcinoid tumours with a long-acting somatostatin analogue octreotide. *Acta Oncol* 1991; 30: 503-7.
- [33] Eriksson B, Renstrup J, Imam H, Oberg K. High dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumors: clinical and biological effects. *Ann Oncol* 1997; 8 (10): 1041-44.
- [34] Canobbio L, Cannata D, Miglietta L, Bobbardo F. Use of long-acting somatostatin analogue, lanreotide, in neuroendocrine tumours. *Oncology Reports* 1994; 1: 129-31.
- [35] Chevrel B. Efficacité de la somatuline Ip 30 mg, analogue de la somatostatine à libération prolongée, dans le traitement des tumeurs carcinoïdes. *Médecine e Chirurgie Digestive* 1995; 24 (6): 347-53.
- [36] Faiss S, Scherübl H, Riecken EO, Wiedenmann B. Interferon-alpha versus somatostatin or the combination of both in metastatic neuroendocrine gut and pancreatic tumours. *Digestion* 1996; 57 (1): 84-85.
- [37] Faiss S, Râth U, Mansmann U, et al. Ultra-high-dose lanreotide treatment in patients with metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Digestion* 1999; 60: 469-76.
- [38] Jacobsen MB, de Vries EGE, Eriksson B. Symptomatic effect of a long-acting lanreotide formulation in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. Digestive Disease Week, S. Francisco, May 19-22, 1996; 2861: abstr 716.
- [39] Ruszniewski P, Ducreux M, Chayvialle JA, et al. Treatment of the carcinoid syndrome with the long acting somatostatin analogue lanreotide: a prospective study in 39 patients. *Gut* 1996; 39: 279-83.
- [40] Scherübl H, Wiedenmann B, Riecken EO, et al. Treatment of the carcinoid syndrome with a depot formulation of the somatostatin analogue lanreotide. *Eur J Cancer* 1994; 30 A: 1590-91.
- [41] Wymenga AN, Eriksson B, Salmela PI, et al. Efficacy and safety of prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors and hormone-related symptoms. *J Clin Oncol* 1999; 17: 111-17.
- [42] Tomassetti P, Migliori M, Gullo L. Slow-release lanreotide treatment in endocrine gastrointestinal tumors. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1468-71.
- [43] Ducreux M, Ruszniewski P, Chayvialle JA, et al. The antitumoral effect of the long-acting somatostatin analog lanreotide in neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3276-81.
- [44] Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, et al. Long-acting depot lanreotide in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors. *Am J Clin Oncol* 2000; 23 (4): 412-15.
- [45] Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27 (28): 4656-63.
- [46] Blumberg J, Liyanage N, Caplin M. The CLARINET Study. Assessing the Effect of Lanreotide Autogel on Tumor Progression-Free Survival in Patients with Non-Functioning Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs). www.nanets.net.
- [47] Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2001; 37 (8): 1014-1019.
- [48] Faiss S, Pape UF, Böhmig M, et al. International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors—the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003 ;21(14): 2689-96.
- [49] Bajetta E, Procopio G, Catena L, et al. Lanreotide autogel every 6 weeks compared with Lanreotide microparticles every 3 weeks in patients with well differentiated neuroendocrine tumors: a Phase III Study. *Cancer* 2006; 15;107 (10): 2474-81.

Ipstyl 60•90•120mg

Soluzione iniettabile

lanreotide

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 sovrasatura 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

4.1.1 *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.*

4.1.2 *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.

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.

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

L'uso di Ipstyl non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti per la mancanza di dati di sicurezza ed efficacia.

Modo di somministrazione

IPSTYL soluzione iniettabile in siringa pre-riempita deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea profonda nel quadrante superiore esterno della natica. In caso di auto-somministrazione, l'iniezione deve essere eseguita nella parte superiore esterna della coscia. Quale che sia la sede, la pelle 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, ai peptidi correlati alla somatostatina, o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati nel 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. 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). Nei pazienti con tumori carcinoidi, non bisogna prescrivere lanreotide prima di avere escluso la presenza di tumore intestinale ostruttivo.

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. chinidina, terfenadina).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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 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 ($\geq 1/1,000$; $< 1/100$). 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 le altre indicazioni è simile.

Classificazione sistemica organica	Molto Comune (≥1/10)	Comune (≥1/100 - <1/10)	Non comune (≥1/1,000 - <1/100)
<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, diminuzione del sodio plasmatico
<i>Patologie cardiache</i>		Bradycardia sinusale	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Vertigini, mal di testa	
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Diarrea, perdita di feci, dolore addominale	Nausea, vomito, costipazione, flatulenza, distensione addominale, disturbi addominali, dispepsia	Feci chiare
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Alopecia, ipotricosi	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>		Ipoglicemia	Diabete mellito, iperglicemia
<i>Patologie vascolari</i>			Vampate di calore
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		Fatica, reazioni al sito di iniezione (dolore, massa, indurimento, nodulo, prurito)	Astenia
<i>Patologie epatobiliari</i>	Colelitiasi	Dilatazione biliare	
<i>Disturbi psichiatrici</i>			Insonnia

Esperienza sulla sicurezza post-marketing

L'esperienza sulla sicurezza dopo la commercializzazione non ha identificato altre informazioni rilevanti, se non occasionali segnalazioni di pancreatiti.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, è indicato il trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Classificazione 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. 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. 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. Viene riportato che gli analoghi della somatostatina abbiano effetti anti-proliferativi. Clinicamente questo è stato evidenziato, per lanreotide, dalla stabilizzazione tumorale. Questo effetto appare significativo nei pazienti con tumore neuroendocrino avanzato ben differenziato dell'intestino medio. Il significato clinico di questi effetti richiede ulteriori studi. 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 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 medi). 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.

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. 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.

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.

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) nella confezione originale. Non congelare. Il prodotto può rimanere a temperatura inferiore a 25 °C per 24 ore prima dell'iniezione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

IPSTYL soluzione iniettabile viene fornito in una siringa pre-riempita in polipropilene trasparente dotata di un sistema automatico di sicurezza, di un ago (acciaio inossidabile), di una guaina di plastica per l'ago (LDPE) e di un tappo di gomma dello stantuffo (gomma di bromobutile). Ogni siringa pre-riempita è contenuta in una busta laminata in polietilene teraftalato/alluminio/ polietilene laminato ed in una scatola di cartone. Confezione da una dose singola di 60 mg contenuta in una siringa da 0,5 ml dotata di un sistema automatico di sicurezza e di ago (1,2 mm x 20 mm). Confezione da una dose singola di 90 mg contenuta in una siringa da 0,5 ml dotata di un sistema automatico di sicurezza e di ago (1,2 mm x 20 mm). Confezione da una dose singola di 120 mg contenuta in una siringa da 0,5 ml dotata di un sistema automatico di sicurezza e di 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 A. Figino 16 - 20156 Milano - Italia. Tel. 02 392241

8. NUMERO 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 AIFA del 17.9.2012.

Medicinale soggetto a prescrizione medica. Rimborsabile in classe A, nota 40.

Prezzo al pubblico: IPSTYL 60 mg soluzione iniettabile €1.054,63

IPSTYL 90 mg soluzione iniettabile € 1.138,28 - IPSTYL 120 mg soluzione iniettabile € 1.138,28

