

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Secretina Iberoinvesa Pharma 100 unità cliniche (CU), polvere e solvente per soluzione iniettabile/per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: secretina pentacloridrato

Un flaconcino da 24,4 mg di polvere contiene 0,029 mg di secretina pentacloridrato, equivalenti nell'effetto a 100 unità cliniche (CU).

L'attività biologica di questa sostanza attiva completamente sintetica è equivalente a quella della secretina suina.

Un flaconcino da 10 ml di solvente contiene sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile/per infusione.

1 flaconcino da 24,4 mg di polvere (granuli liofilizzati di colore da bianco a biancastro eventualmente ridotti in polvere) (= 100 CU) e 1 flaconcino con 10 ml di solvente (soluzione limpida incolore).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale per solo uso diagnostico.

Questo medicinale è per solo uso diagnostico.

L'uso di Secretina Iberoinvesa Pharma è indicato negli adulti per:

- diagnosi di insufficienza pancreatica esocrina
- diagnosi della sindrome di Zollinger-Ellison

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

Per la diagnosi di insufficienza pancreatica esocrina: 1 CU secretina/kg peso corporeo

Per la diagnosi della sindrome di Zollinger-Ellison: 2 CU secretina/kg peso corporeo

Modo di somministrazione:

La soluzione iniettabile si somministra tramite iniezione o infusione endovenosa a seconda della natura del test.

In genere Secretina Iberoinvesa Pharma si somministra una sola volta.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Diagnosi di insufficienza pancreatica esocrina

Posologia:

Per la diagnosi dell'insufficienza pancreatica esocrina Secretina Iberoinvesa Pharma può essere usata come descritto di seguito.

Modo di somministrazione:

Sciogliere Secretina Iberoinvesa Pharma in 10 ml di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile. Iniettare 1 CU di secretina/kg peso corporeo per via endovenosa in 1 – 2 minuti o somministrare tramite infusione endovenosa della durata massima di 1 ora. Dopo aver preparato la soluzione utilizzarla

immediatamente.

Quando Secretina Iberoinvesa Pharma è utilizzata in concomitanza con pancreozimina o ceruletide, si raccomanda di iniziare l'esame diagnostico con l'iniezione endovenosa di Secretina Iberoinvesa Pharma (1 CU/kg peso corporeo). Dopo 1 ora, se necessario, somministrare Secretina Iberoinvesa Pharma per infusione al dosaggio di 1 CU/kg peso corporeo/ora (durata infusione: 1 ora), con simultanea somministrazione di pancreozimina o ceruletide.

Esecuzione e valutazione:

Nel paziente a digiuno da 10 – 12 ore introdurre una sonda radiopaca a doppio lume (Lagerlöf) o a triplo lume (Bartelheimer) attraverso la bocca o il naso, in modo che un'estremità della sonda si trovi nel fondo dello stomaco e l'altra nel terzo tratto distale del duodeno. Eliminare il succo duodenale raccolto inizialmente e il contenuto dello stomaco raccolto nel corso del test. Quindi aspirare il succo duodenale per 20 minuti e raccoglierlo in un contenitore refrigerato. Usare questo campione per determinare i valori basali. Dopo aver somministrato Secretina Iberoinvesa Pharma per via endovenosa prelevare le secrezioni a intervalli di 20 minuti per 1 ora.

Secretina Iberoinvesa Pharma (1 CU/kg peso corporeo/ora) e pancreozimina possono quindi essere somministrate lentamente per via endovenosa. In questo caso continuare il prelievo delle secrezioni per un'ora in tre fasi di 20 minuti.

Il reflusso di secreto duodenale nello stomaco o il rilascio di secreto nell'intestino tenue distale può distorcere il risultato del test. La simultanea somministrazione continua di un marker nel duodeno in questo intervallo di tempo consente di calcolare il tasso di secrezione tramite il calcolo del tasso di recupero.

Valori normali:

L'iniezione endovenosa di 1 CU/kg peso corporeo di Secretina Iberoinvesa Pharma in soggetti sani causa la secrezione di 2-5 ml di succo pancreatico/min con una concentrazione di bicarbonato di 80-150 mmol/L con un minimo di 70 mmol/L, pari a un tasso di produzione di bicarbonato di 160 – 750 μ mol/min.

I valori riferiti all'intera durata del prelievo di 1 ora in seguito a somministrazione endovenosa di Secretina Iberoinvesa Pharma sono indicati di seguito nella tabella 1.

Tabella 1: Risposta secretoria del pancreas alla secretina suina sintetica in volontari sani

	Mediana	Range
Volume/60 min (ml)	242	173 - 304
Secrezione HCO ₃ /60 min (mmol)	22,2	15,5 - 34,3
Secrezione proteine/60 min (g)	3,3	2,31 - 6,0
Secrezione amilasi/60 min (KU)	25,0	12,4 - 47,1

Fonte dei dati: Beglinger *et al.*, 1982.

Valutazione:

Determinate disfunzioni del pancreas, associate ad esempio a pancreatite cronica, pancreatite cronica calcificante o carcinoma pancreatico, possono modificare il volume o la secrezione di bicarbonato in maniera variabile a seconda del sito, della natura e dell'entità della patologia. Le variabili misurate possono inoltre variare indipendentemente l'una dall'altra, pertanto in genere dei valori anomali sono soltanto indicativi della presenza di una patologia pancreaticata, ma non permettono di trarre conclusioni definitive sulla natura e sulla gravità della patologia.

I valori soglia di risposta con volume < 2,0 mL/kg/hr, concentrazione di bicarbonato < 80 mmol/L e secrezione di bicarbonato < 0,2 mmol/kg/hr sono compatibili con una compromissione della funzionalità pancreaticata. Se necessario è possibile ripetere i test della funzionalità pancreaticata dopo 2-3 giorni.

Diagnosi della sindrome di Zollinger-Ellison

Posologia:

Per la diagnosi della sindrome di Zollinger-Ellison è possibile utilizzare il test della secretina-gastrina come illustrato di seguito.

Modo di somministrazione:

Per questo test si raccomanda di seguire la seguente procedura:

- prelievo di 2 campioni ematici basali dal paziente a digiuno (da 10 - 12 ore) a intervalli di 15 minuti
- iniezione in bolo endovenoso di 2 CU di secretina/kg peso corporeo (in 30 secondi)
- prelievo ematico dopo 2, 5, 10, 15 e 30 minuti dall'iniezione di secretina.

Valutazione del test della secretina-gastrina per la diagnosi della sindrome di Zollinger-Ellison

Nei pazienti con sindrome di Zollinger-Ellison i valori basali di gastrina nel siero sono generalmente più alti di quelli dei soggetti di controllo, in varia misura.

In linea di principio un aumento transitorio, chiaramente “paradossale”, del livello sierico di gastrina, superiore a 120 pg/ml, in seguito a somministrazione endovenosa di 2 CU di secretina/kg peso corporeo viene considerato indicativo della presenza della sindrome di Zollinger-Ellison.

Se necessario è possibile ripetere i test della funzionalità pancreatica dopo 2 - 3 giorni, in particolare per la diagnosi della sindrome di Zollinger-Ellison.

A causa della possibile distorsione dei risultati del test è necessario prendere in considerazione la sospensione della somministrazione di inibitori della pompa protonica prima dell'esecuzione del test della secretina-gastrina, se clinicamente giustificabile (vedere anche paragrafo 4.5).

Danno renale o epatico

Non sono stati condotti studi su pazienti con danno renale o epatico. Poiché la secretina viene parzialmente eliminata attraverso i reni e ha effetti diuretici e saluretici è necessario prestare particolare attenzione nel trattamento dei pazienti con danno renale o epatico. È sconsigliato il trattamento di pazienti con danno renale moderato o grave (vedere anche paragrafo 4.4.).

Popolazione pediatrica

Non sono state determinate la sicurezza e l'efficacia di Secretina Iberoinvesa Pharma nella popolazione pediatrica.

Fino a quando non saranno disponibili dati rilevanti basati sull'esperienza non è possibile fornire raccomandazioni posologiche di Secretina Iberoinvesa Pharma per la popolazione pediatrica.

Pazienti anziani

In generale non sono state rilevate differenze in termini di sicurezza, risposta farmacologica o efficacia diagnostica tra soggetti anziani e soggetti più giovani e altre esperienze cliniche riportate non hanno identificato differenze nella risposta di pazienti anziani rispetto a pazienti più giovani, ma non si può escludere una maggiore sensibilità in alcuni individui più anziani. Comunque, fatta salva l'influenza di alterazioni della funzione renale, che interessano più frequentemente gli anziani (vedere anche paragrafo 4.4.), non si raccomandano variazioni del dosaggio in funzione dell'età.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'esecuzione di test della funzionalità pancreatica con Secretina Iberoinvesa Pharma è controindicata in caso di pancreatite acuta o durante un episodio acuto di pancreatite cronica. L'esame diagnostico deve essere eseguito non prima che siano trascorse almeno 2 settimane dalla completa risoluzione dei sintomi acuti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Danno renale o epatico

La secretina può avere effetti diuretici e saluretici e può causare problemi in pazienti con alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico. Prima della somministrazione di secretina provvedere ad una buona idratazione e al buon equilibrio elettrolitico del paziente. Poiché la secretina viene parzialmente eliminata attraverso i reni, nei pazienti con compromessa funzionalità renale si possono manifestare effetti indesiderati pronunciati. È sconsigliato il trattamento di pazienti con compromissione da moderata a grave della funzionalità renale. Non ci si attende un impatto negativo di una compromissione della funzionalità epatica sul profilo di sicurezza della secretina.

Grave SIADH o altri disturbi elettrolitici

A causa del rischio di iponatriemia e altri effetti diuretici e saluretici, Secretina Iberoinvesa deve essere usata con cautela nei pazienti con SIADH moderata o grave o altri disturbi elettrolitici.

Reazioni vasovagali e aumento transitorio del battito cardiaco

In seguito all'infusione endovenosa e all'iniezione di secretina in bolo sono state osservate reazioni vasovagali, tra cui una diminuzione transitoria della pressione sanguigna e un aumento transitorio del battito cardiaco, che possono essere considerati un effetto di classe. È necessaria pertanto particolare cautela nella somministrazione di secretina a pazienti ipotonicici o con tendenza ad attacchi vasovagali.

La secretina altera i livelli ematici di altri ormoni e può provocare un rapido aumento dell'insulina, con conseguente nausea o vertigini durante il trattamento con secretina. È necessaria pertanto particolare cautela nella somministrazione di secretina a pazienti ipoglicemici, iperinsulinemici o diabetici.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Inibitori dell'anidrasi carbonica, anticolinergici sintetici ad azione periferica, ACTH, corticosteroidi, tiroxina, estrogeni, progesterone, prolattina, glucagone, prostaglandine e morfina riducono l'effetto della secretina. Si sconsiglia l'indagine concomitante del pancreas con la secretina e del secreto dello stomaco con pentagastrina a causa della sovrapposizione degli effetti; i due principi attivi hanno un effetto additivo di riduzione della pressione sanguigna.

Influenza sui risultati dei test diagnostici

Per la diagnosi della sindrome di Zollinger-Ellison va ricordato che gli inibitori della pompa protonica, in quanto forti inibitori della secrezione acida, causano una significativa ipergastrinemia e pertanto possono provocare risultati falsamente positivi dei test. È opportuno pertanto considerare la tempestiva sospensione degli inibitori della pompa protonica prima dell'esecuzione del test, se clinicamente giustificabile.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Sono disponibili pochi dati o nessun dato sull'uso di secretina suina sintetica nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali non forniscono informazioni sufficienti sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

È sconsigliato l'uso di Secretina Iberoinvesa Pharma durante la gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se la secretina suina sintetica o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. È sconsigliato l'uso di Secretina Iberoinvesa Pharma durante l'allattamento.

Fertilità:

Non sono stati condotti studi sugli effetti di Secretina Iberoinvesa Pharma sulla fertilità.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Come altri medicinali, Secretina Iberoinvesa Pharma può provocare effetti indesiderati. La frequenza degli effetti è definita come segue:

molto comuni:	≥1/10
comuni:	tra ≥ 1/100 e <1/10
non comuni:	tra ≥ 1/1.000 e <1/100
rari:	tra ≥ 1/10.000 e <1/1.000
molto rari:	<1/10.000

non noto: non è possibile una stima sulla base dei dati disponibili.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Non noto
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità al peptide, che si possono manifestare con cefalea, aumento della pressione sanguigna, tachicardia, prurito, esantema, orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Alterazioni dell'equilibrio elettrolitico		Acidosi, iponatriemia, ipocalcemia
Patologie del sistema nervoso				Vertigini (in caso di iniezione troppo rapida)
Patologie gastrointestinali			Diarrea, talvolta associata a crampi addominali o nausea e conati di vomito	Aumento del volume del succo gastrico (durante l'infusione di Secretina Iberoinvesa Pharma)
Patologie renali e urinarie				Urgenza della minzione (durante l'infusione di Secretina Iberoinvesa Pharma), aumento del volume delle urine
Patologie sistemiche				Vampate di calore (in caso di iniezione troppo rapida)
Esami diagnostici	Aumento degli enzimi pancreatici (amilasi, lipasi, tripsina) nel sangue			Diminuzione della pressione sanguigna. Diminuzione temporanea del livello glicemico del sangue nei diabetici
Patologie cardiache				Aumento della frequenza cardiaca, malore, ipotensione, bassa frequenza cardiaca.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio di secretina causa un abbassamento della pressione sanguigna.

Non sono stati segnalati casi di avvelenamento acuto da Secretina Iberoinvesa Pharma.

Dosaggi eccessivi e somministrazione prolungata di secretina causano una secrezione prolungata di succo pancreatico e bicarbonato, che può alterare l'equilibrio acido-base e l'equilibrio idrico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico:

V04 AGENTI DIAGNOSTICI

V04CK Test della funzionalità pancreaticata

Codice ATC:

V04CK01 secretina suina sintetica

Effetti farmacodinamici

La secretina è un ormone normalmente secreto dal duodeno in seguito all'esposizione del lume intestinale prossimale all'acido gastrico, agli acidi grassi e agli aminoacidi. La secretina è secreta dalle cellule enterocromaffini della mucosa intestinale. Sono stati identificati recettori della secretina nel pancreas, nello stomaco, nel fegato, nel colon e in altri tessuti.

La secretina legandosi ai relativi recettori sulle cellule del dotto pancreatico apre i canali regolatori della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR) provocando la secrezione di succo pancreatico ricco di bicarbonato. La secretina può anche agire tramite percorsi neurali vago-vagali in quanto la stimolazione del nervo vago efferente stimola la secrezione di bicarbonato e l'atropina inibisce la secrezione pancreaticata stimolata dalla secretina.

Secretina Iberoinvesa Pharma provoca un marcato aumento della secrezione pancreaticata e della produzione di bicarbonato della durata di 1-2 ore. È pertanto adatta per testare la funzionalità escretoria del pancreas.

In presenza della sindrome di Zollinger-Ellison la secretina provoca un rilascio "paradossale" di gastrina da parte del tumore responsabile della malattia (gastrinoma).

Efficacia e sicurezza clinica

Diagnosi di insufficienza pancreaticata esocrina

La secretina somministrata per via endovenosa stimola il pancreas esocrino alla secrezione di succo pancreatico, costituendo uno strumento utile per la diagnosi di insufficienza pancreaticata esocrina.

Il ruolo della secretina nell'identificazione di pazienti affetti da pancreatite cronica è stato descritto in diversi studi condotti effettuando test con secretina suina.

Il test di stimolazione con secretina (SST) è considerato un test diagnostico sensibile per la diagnosi delle conseguenze della pancreatite cronica (CP) perché consente di rilevare lievi disfunzioni esocrine associate ai primi stadi di fibrosi. La mancanza di gold standard affidabili ha ostacolato i tentativi di definire la sensibilità e la specificità dei test della funzionalità pancreaticata per la diagnosi della funzionalità pancreaticata esocrina. Studi di comparazione tra i test di funzionalità pancreaticata (PFT) con "pancreatiti croniche accertate" definite come pazienti con modificazioni strutturali avanzate in test per immagini hanno dimostrato una sensibilità compresa tra il 72 e il 94%.

Il test di stimolazione con secretina, se confrontato con i risultati istologici, presenta una sensibilità del 75% nel rilevare pancreatite cronica allo stadio precoce e del 97% per stadi più avanzati della malattia con una specificità del 90%.

L'uso della secretina per la diagnosi di pancreatiti croniche e altre anomalie dei dotti pancreatici tramite ecografia, ERCP e tomografia a risonanza magnetica non è stata autorizzata in Europa a causa della generale mancanza di prove di sufficiente miglioramento della visualizzazione e utilità clinica.

Stimolazione della secrezione di gastrina per la diagnosi della sindrome di Zollinger-Ellison (gastrinoma)

Il test di stimolazione con secretina può aiutare a distinguere i pazienti con gastrinoma da quelli affetti da ipergastrinemia riconducibile a cause diverse e dovrebbe essere effettuato su tutti i pazienti con sospetto di ZES con concentrazione sierica di gastrina a digiuno non diagnostica.

È stata riscontrata un'elevata sensibilità e specificità del test di stimolazione con secretina per la diagnosi del gastrinoma tramite l'analisi discriminante che individua in un incremento di oltre 120 pg/mL rispetto al valore basale il punto ottimale di discriminazione tra test positivi e negativi (sensibilità del 94%, specificità del 100%).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Eliminazione:

l'emivita nel siero è di 3 - 5 minuti.

Danno renale o epatico

Non sono stati condotti studi sistematici su pazienti con compromissione delle funzionalità epatiche o renali. È noto che la secretina può avere effetti diuretici e saluretici e può causare problemi in pazienti con alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico. Poiché la secretina viene parzialmente eliminata attraverso i reni, nei pazienti con compromessa funzionalità renale si possono manifestare effetti collaterali pronunciati. Non ci si attende un impatto negativo di una compromissione della funzionalità epatica sul profilo di sicurezza della secretina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno.

Non sono disponibili studi sugli effetti sulla riproduzione, sullo sviluppo e sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina cloridrato, glicina, poligelina

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, Secretina Iberoinvesa Pharma non deve essere miscelata con altri medicinali eccetto quelli indicati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo aver preparato la soluzione utilizzarla immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare refrigerato (2°C – 8°C).

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

Conservare i flaconcini nel cartone esterno per proteggerli dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La polvere e il solvente sono confezionati in flaconcini di vetro trasparente 15R (Ph.Eur., tipo I), chiusi con tappi in gomma bromobutilica. Il materiale dell'imballaggio primario è sigillato con tappo in alluminio snap cap con disco in plastica in polipropilene (PP).

Una confezione singola contiene:

1 flaconcino con 24,4 mg di polvere (= 100 CU) e
1 flaconcino con 10 ml di solvente.

La confezione multipla da 5 (5×1) contiene:

5 confezioni singole

La confezione bulk da 5 ($5 + 5$) contiene:

5 flaconcini contenenti ciascuno 24,4 mg di polvere e
5 flaconcini contenenti ciascuno 10 ml di solvente.

La confezione combi da 5 (2×5) contiene:

una confezione da 5 flaconcini contenenti ciascuno 24,4 mg di polvere e
una confezione da 5 flaconcini contenenti ciascuno 10 ml di solvente.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La ricostituzione del medicinale deve avvenire in condizioni sterili.

Per la ricostituzione della concentrazione finale di 10 CU di secretina per ml è necessario trasferire nel flaconcino contenente la polvere tutto il volume di solvente fornito in dotazione. Agitare delicatamente la miscela fino alla completa dissoluzione (che in genere avviene immediatamente).

Il preparato ricostituito è una soluzione limpida incolore. Prima della somministrazione verificare visivamente l'aspetto del preparato e l'eventuale presenza di particelle.

Secretina Iberoinvesa Pharma soluzione iniettabile si somministra, a seconda della natura del test, per iniezione o infusione endovenosa dopo la ricostituzione della polvere da effettuare esclusivamente con il solvente fornito in dotazione (10 ml sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)).

La soluzione ricostituita è monouso. Gettare via il residuo di soluzione non utilizzato.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Iberoinvesa Pharma S.L.
Calle Zurbaran 18, 6°
28010 Madrid, Spagna

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042397012 - "100 C.U. polvere e solvente per soluzione iniettabile/infusione" 1 flaconcino in vetro da 24,4 mg (100 C.U.)+1 flaconcino solvente da 10 ml

042397024 - "100 C.U. polvere e solvente per soluzione iniettabile/infusione" 5 flaconcini in vetro da 24,4 mg (100 C.U.)+5 flaconcini solvente da 10 ml

042397036 - "100 C.U. polvere e solvente per soluzione iniettabile/infusione" 5 x (1 flaconcino in vetro da 24,4 mg (100 C.U.) +1 flaconcino solvente da 10 ml).

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{GG mese AAAA}

Agenzia Italiana del Farmaco