

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SOMAVERT 10 mg enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakon ve çözücü

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Pegvisomant 10 mg

(Pegvisomant, rekombinant DNA teknolojisiyle E.coli'de üretilmektedir).

Yardımcı maddeler:

Sodyum Fosfat Dibazik, Susuz	1.04 mg
Sodyum Fosfat, Monobazik (Monohidrat)	0.36 mg
Mannitol	36 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

SOMAVERT, enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakon ve çözücü içerir.

Toz, beyaz ile hafif kırık beyaz arası bir renktedir. Ürünün çözücüsü olan enjeksiyonluk su berrak ve renksizdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SOMAVERT, cerrahi ve/veya radyasyon terapisi ve/veya diğer tıbbi tedavilere yetersiz yanıt veren veya bu tedavilerin etkili veya uygun olmadığı hastalarda akromegalinin tedavisi için endikedir. Tedavinin amacı, serum IGF-I seviyelerini normale çevirmektir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Tedavi, akromegali tedavisinde uzmanlaşmış bir doktor denetiminde başlatılmalıdır. Doktor gözetiminde 40 mg veya 80 mg SOMAVERT yükleme dozu subkutan olarak uygulanmalıdır. Hastaya daha sonra günlük 10 mg SOMAVERT (1 ml çözücü içinde) subkutan enjeksiyonlar yapılır. Serum IGF-I konsantrasyonları her dört veya altı haftada bir ölçülmelidir ve bu sırada eğer IGF-I seviyeleri hala yüksek ise 5 mg'lık artışlar (veya eğer IGF-I seviyeleri normal sınırın altına düşmüşse 5 mg'lık azaltmalar) ile SOMAVERT dozu ayarlanmalıdır. Tedavinin hedefi serum IGF-I konsantrasyonlarını yaşa-uyarlanmış sınır

içerisine ulaştırmak (ve idame ettirmek) ve akromegalinin bulgu ve yakınmalarını azaltmak olup doz titrasyonu IGF-I seviyelerine dayanarak yapılmalıdır. Normal IGF-I seviyelerine ulaşmasına rağmen semptomatik kalan hastaların SOMAVERT'in arttırılmış dozundan fayda görüp görmeyeceği bilinmemektedir.

Maksimum doz 30 mg/gündür.

Farklı dozaj rejimleri için aşağıdaki formlar mevcuttur:

SOMAVERT 10mg, 15mg ve 20mg

Uygulama şekli

Subkutan olarak uygulanmalıdır.

Her seferinde farklı enjeksiyon yeri seçilerek lipohipertrofi önlenir.

Hazırlama talimatları için 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer/böbrek yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenlilik ve etkililiği ile ilgili veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanımla ilgili herhangi bir deneyim bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birisine aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Büyüme hormonu sekrete eden hipofizer tümörler bazen genişleyebilir ve ciddi komplikasyonlara (mesela görme alanı defektlerine) yol açabilir. SOMAVERT tedavisi tümör boyutunu küçültmemektedir. Bu tümörlere sahip tüm hastalar dikkatli bir şekilde takip edilerek tedavi sırasında tümörün büyümesi engellenmelidir.

SOMAVERT büyüme hormonunun güçlü bir antagonistidir. Serum büyüme hormonu seviyeleri yüksek olsa dahi SOMAVERT uygulaması büyüme hormonu eksikliği ile sonuçlanabilir. Serum IGF-I konsantrasyonları takip edilmeli ve SOMAVERT dozunun ayarlanmasıyla yaşa uygun normal aralıkta tutulmalıdır.

Serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) konsantrasyonları, SOMAVERT tedavisinin ilk altı ayı boyunca 4-6 haftada bir ve hepatiti akla getiren belirtiler ortaya çıktığında takip edilmelidir. Daha önce somatostatin analogu ile tedavi edilen hastalarda veya ALT ve AST yüksekliği olan hastalarda obstrüktif safra yolu hastalığına dair

kanıtlar ekarte edilmelidir. Karaciğer hastalığının bulguları devam ederse SOMAVERT uygulaması sonlandırılmalıdır.

İnsülin veya oral hipoglisemik ilaçlarla tedavi edilen diyabetik hastalarda SOMAVERT ile yapılan bir çalışma, bu popülasyonda hipoglisemi riskini ortaya koymuştur. Bundan dolayı, diabetes mellitusu olan akromegalik hastalarda insülinin veya oral hipoglisemik ilaçların dozlarının azaltılması gerekebilir. (ayrıca bakınız bölüm 4.5).

IGF-I konsantrasyonunun düşmesinin terapötik faydaları hastanın klinik durumunu iyileştirirken kadın hastaların fertilitasını artırabilir. Hastalara gerektiği takdirde uygun doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilmelidir. SOMAVERT gebelik döneminde önerilmemektedir (ayrıca bakınız bölüm 4.6).

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermediği kabul edilebilir".

Bu tıbbi ürün her dozunda 36 mg mannitol içerse de uygulama yolu nedeniyle herhangi bir uyarıya gerek yoktur.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Somatostatin analoglarıyla tedaviye devam edilip edilmeyeceği düşünülmelidir. Akromegali tedavisinde diğer ürünlerle kombine halde SOMAVERT kullanımı kapsamlı olarak araştırılmamıştır.

Pegvisomant'ın insülin duyarlılığı ve glukoz toleransı üzerindeki etkilerinden ötürü insülin veya oral hipoglisemik tıbbi ürünleri alan hastalarda bu etkin maddelerin dozunun azaltılması gerekebilir. (ayrıca bölüm 4.4).

SOMAVERTin büyüme hormonu ile belirgin yapısal benzerliğe sahip olması, mevcut ticari büyüme hormonu ölçümleri ile çapraz reaksiyon vermesine neden olur.

Terapötik olarak etkili dozlarda SOMAVERT'in serum konsantrasyonlarının, akromegali hastalarında gözlenen gerçek serum GH seviyelerinden genellikle 100 ila 1000 kat daha yüksek olmasından dolayı, ticari olarak mevcut büyüme hormonu ölçümleri, gerçek büyüme hormonu seviyelerini olduğundan fazla gösterecektir. Bu nedenle, SOMAVERT tedavisi, bu ölçümlerden elde edilen serum büyüme hormonu konsantrasyonlarına dayanarak izlenmemelidir veya ayarlanmamalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar etkin doğum kontrol yöntemi kullandığından emin olmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/ doğum/ ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Pegvisomant'a maruz kalan gebelerle ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla gebelik döneminde ve doğum kontrol yöntemi uygulamayan ve gebe kalma ihtimali bulunan kadınlarda pegvisomant içeren ürünler önerilmemektedir.

Gerekmediği sürece SOMAVERT gebelikte kullanılmamalıdır (Ayrıca bakınız bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

Pegvisomant'ın anne sütüne geçişi hayvanlar üzerinde incelenmemiştir. Pegvisomant'ın insan sütüne geçişi konusunda fikir vermek açısından klinik veriler çok kısıtlıdır (bildirilen bir vaka). Bundan dolayı emziren kadınlarda SOMAVERT kullanılmamalıdır. Ancak SOMAVERT kesilirse emzirmeye devam edilebilir. Bu karar, SOMAVERT tedavisinin anneye faydası ve anne sütünün çocuğa faydası tartılarak verilmelidir.

4.7 Araç ve makine kullanım becerisi üzerine etkileri

Araç ve makine kullanım becerisi ile ilgili veri mevcut değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki liste klinik çalışmalarda görülen istenmeyen reaksiyonları içermektedir.

Klinik çalışmalarda pegvisomant ile tedavi edilen hastalarda (n=160), advers reaksiyonların çoğu hafif ila orta şiddettedir, süreleri kısıtlıdır ve tedavinin kesilmesini gerektirmemişlerdir.

Klinik çalışmalarda SOMAVERT ile ilgili olarak akromegali hastalarının yüzde ≥ 5 kadarında ortaya çıkan, en çok bildirilen advers reaksiyonlar enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (%11), terleme (%7), baş ağrısı (%6) ve astenidir (%6).

Advers reaksiyonlar aşağıdaki kategorilere göre sıralanmaktadır:

Aşağıda, görülme sıklığı plaseboya göre daha yüksek olan tüm yan etkiler organ sistemi ve sıklık (çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)) açısından listelenmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan : Trombositopeni, lökopeni, lökositoz, kanama eğilimi

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor : Sistemik hipersensitivite reaksiyonları*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın : Hiperkolesterolemi, kilo alma, hiperglisemi, açlık

Yaygın olmayan : Hipertrigliseridemi, hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın : Normal olmayan rüyalar, uyku bozukluğu

Yaygın olmayan :Asabiyet, apati, konfüzyon, libido artışı, panik atak, kısa dönemli hafıza kaybı

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın : Baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans, tremor
Yaygın olmayan : Hipoestezi, disgeuzi, migren, narkolepsi

Göz hastalıkları:

Yaygın olmayan : Astenopi, gözde ağrı

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın olmayan : Meniere hastalığı

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın : Periferik ödem

Vasküler hastalıklar:

Yaygın : Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan : Dispne

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın : İshal, kabızlık, bulantı, kusma, abdominal distansiyon, dispepsi, gaz
Yaygın olmayan : Ağız kuruluğu, hemoroid, aşırı tükürük sekresyonu, diş hastalığı

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın :Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk (mesela transaminaz yüksekliği) (ayrıca bölüm 4.4' e bakınız)

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları:

Yaygın : Aşırı terleme, kaşıntı, döküntü
Yaygın olmayan :Yüzde ödem, ciltte kuruluk, kontüzyon, morarma eğiliminde artma, gece terlemeleri

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları:

Yaygın : Artralji, miyalji
Yaygın olmayan : Artrit

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın olmayan : Hematüri, proteinüri, poliüri, renal fonksiyon bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın : Grip benzeri rahatsızlık, halsizlik, enjeksiyon yerinde morarma ya da kanama, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, (enjeksiyon bölgesi aşırı duyarlılığı), enjeksiyon bölgesi hipertrofisi, (mesela lipohipertrofi) *, asteni
Yaygın olmayan : Pireksi, iyi hissetmeme, iyileşmede bozukluk

*Aşağıda yer alan ilave bilgilere bakınız.

İlave bilgiler

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının çoğu lokalize eritem ve ağrıdır ve SOMAVERT tedavisine devam edilirken lokal semptomatik tedavi ile kendiliğinden geçmektedir. Enjeksiyon bölgesi hipertrofileri (mesela lipohipertrofi) gözlenmiştir.

SOMAVERT ile tedavi edilen hastaların yüzde 16.9 kadarında düşük titreli izole anti-büyüme hormonu antikorları gelişmiştir. Bu antikorların klinik önemi bilinmemektedir.

Pazarlama sonrası deneyim:

Aşağıdaki istenmeyen etkiler SOMAVERT'in onay sonrası kullanımı sırasında belirlenmiştir. Bu istenmeyen etkiler büyüklüğü belirli olmayan bir popülasyon tarafından gönüllü olarak raporlandığı için güvenilir şekilde sıklıklarını tahmin etmek mümkün değildir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları: anafilaktik / anafilaktoid reaksiyonları da içeren sistemik hipersensitivite reaksiyonları, laringospazm, anjiyoödem, genel cilt reaksiyonları (döküntü, eritem, prurit, ürtiker). Bazı hastaların hastaneye yatırılması gerekmiştir. Tekrar uygulamada semptomlar tüm hastalarda tekrar oluşmamıştır.

4.9 Doz aşımı

SOMAVERT doz aşımı ile ilgili deneyimler kısıtlıdır. Rapor edilen bir akut doz aşımı vakasında, 80 mg/gün 7 gün boyunca uygulanmıştır ve hastanın halsizlik ve ağız kuruluğu biraz artmıştır. Tedavinin kesilmesini takip eden haftada şu advers reaksiyonlar gözlenmiştir: insomnia, halsizlik artışı, bir miktar ayak ödemi, hafif tremor ve kilo alma. Tedavinin kesilmesini takip eden 2. haftada lökositoz ve enjeksiyon yerinde ve ven ponksiyon bölgelerinde orta dereceli kanama gözlenmiştir ve bu etkilerin muhtemelen SOMAVERT ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Aşırı doz durumunda, SOMAVERT uygulaması kesilmeli ve IGF-I seviyeleri normal aralığa veya bu seviyenin üzerine gelene dek tedaviye yeniden başlanmamalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer ön hipofiz lobu hormonları ve analogları
ATC kodu: H01AX01

Pegvisomant genetik olarak büyüme hormonu reseptör antagonistine modifiye edilen insan büyüme hormonu analogudur. Pegvisomant, hücre yüzeylerinde büyüme hormonu reseptörlerine bağlanır ve buralarda büyüme hormonunun bağlanmasını engeller ve böylece hücre içi büyüme hormonu sinyal iletimini bozar. Pegvisomant, GH reseptörü için oldukça seçicidir ve prolaktin dahil diğer sitokin reseptörleriyle, çapraz reaksiyon vermez. Pegvisomant ile büyüme hormonunun etkisinin inhibisyonu, insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I)' in, ayrıca büyüme hormonuna duyarlı serbest IGF-I, IGF bağlayan protein-3 (IGFBP-

3) ve aside dayanıksız IGF-I alt-ünitesi (ALS) gibi diğer serum proteinlerinin konsantrasyonlarında azalma ile sonuçlanır.

Akromegalik hastalar (n=112) plasebo ve pegvisomantın karşılaştırıldığı 12 haftalık, randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışmada tedavi edilmişlerdir. Pegvisomant tedavisi uygulanan grupta ortalama IGF-I ($p<0.0001$), serbest IGF-I ($p<0.05$), IGFBP-3 ($p<0.05$) ve ALS'de ($p<0.05$) başlangıçtan sonraki tüm vizitlerde doz bağımlı bir şekilde, istatistiksel olarak anlamlı düşüşler görülmüştür. Çalışma sonunda (12. hafta) plasebo, 10 mg/gün, 15 mg/gün ya da 20 mg/gün SOMAVERT ile tedavi edilen deneklerin sırasıyla %9.7, %38.5, %75 ve %82 kadarında serum IGF-I normalleşmiştir.

Plasebo ile karşılaştırılan tüm doz gruplarında toplam bulgu ve belirti skorlarındaki iyileşme açısından plasebodan ($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir.

38 akromegalik denekten oluşan bir grup, her gün pegvisomant dozunun uygulandığı en az 12 ay (ortalama=55 hafta) boyunca uzun dönemli, açık etiketli, doz titrasyonlu bir kohort çalışmada izlenmiştir. Bu kohorttaki ortalama IGF-I konsantrasyonu pegvisomant ile 917 ng/mL'den 299 ng/mL'ye düşerken %92 kadarında normal (yaşa uygun) IGF-I konsantrasyonu sağlanmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Deriyaltına uygulamayı takiben pegvisomant emilimi uzun ve yavaştır, doruk serum pegvisomant konsantrasyonlarına, genellikle uygulamadan 33 ila 77 saat sonrasına kadar ulaşamaz. Deriyaltına uygulanan 20 mg dozun ortalama emilimi intravenöz uygulanan 10 mg dozun %57'sidir.

Dağılım:

Pegvisomantın sanal dağılım hacmi görece ufaktır (7-12 l). Çoklu dozların ardından pegvisomantın ortalama toplam vücut sistemik klirensi 10-20 mg/gün aralığındaki deri altı dozlar için 28 mL/saat olarak hesaplanmıştır.

Biyotransformasyon:

Pegvisomant metabolizması incelenmemiştir. Pegvisomantın renal klirensi toplam vücut klirensinin %1'inden azdır ve ihmal edilebilir.

Eliminasyon:

Pegvisomant tek ya da çoklu dozların ardından genel olarak tahmini 74-172 saat aralığındaki ortalama yarılanma ömrü ile, serumdan yavaşça elimine edilebilir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Deriyaltına tek doz pegvisomant uygulamasından sonra 10, 15, 20 mg'lık artan dozlarda doğrusallık gözlenmemiştir. Popülasyon farmakokinetiği çalışmalarında kararlı halde yaklaşık olarak lineer farmakokinetik gözlemlenmiştir. İki uzun dönemli çalışmada 10-15-20 mg günlük doz alan 145 hastadan elde edilen verilere göre ortalama pegvisomant serum konsantrasyonları sırasıyla 8800 ± 6300 ng/mL, 13200 ± 8000 ng/mL, 15600 ± 10300 ng/mL olarak saptanmıştır.

Pegvisomant farmakokinetiği normal sağlıklı gönüllüler ve akromegali hastalarında benzerdir ancak zayıf kişilere nazaran daha ağır olan kişilerde pegvisomant'ın toplam vücut klirensi daha yüksek olmaya meyillidir; dolayısıyla daha yüksek dozda pegvisomant gerekebilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel popülasyonlarla (çocuklar, renal ve hepatik yetmezlikli hastalar) ilgili farmakokinetik veriler mevcut değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçan ve maymunlarda tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarına dayanılarak klinik dışı veriler insanlar için herhangi bir özel risk göstermemiştir. Bununla birlikte, maymunlardaki belirgin farmakolojik yanıtın ötürü, terapötik dozlar alan hastalarda erişilenden daha yüksek sistemik maruziyetler çalışılmamıştır. Tavşanlardaki bir segment II testi (deney hayvanları üzerinde yapılan bir teratojenite testidir) dışında başka herhangi bir üreme toksisite çalışması gerçekleştirilmemiştir.

Günlük 30 mg doz uygulanan iki uzun dönemli çalışmada, ortalama plazma konsantrasyonlarına dayanarak, insan maruziyetinin üç katına eşit maruziyet düzeylerinde yapılan sıçan karsinogenite çalışmalarında, erkeklerin enjeksiyon bölgelerinde fibrozis ve histiositik enflamasyon ile ilişkili malign fibröz histiositoma gözlemlenmiştir. İnsanlar için bu yanıtın önemi şu an için bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Toz:

Glisin (E640)

Mannitol (E421)

Sodyum fosfat dibazik anhidroz (E339)

Sodyum fosfat monobazik monohidrat (E339)

Çözücü:

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün bölüm 6.6'da belirtilenler dışındaki hiçbir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Sulandırıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C – 8°C) saklayınız. Dondurucuya koymayınız. Işıktan korumak için ambalajında saklayınız.

Sulandırıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

SOMAVERT, 10 mg pegvisomant içeren 30 Tip I cam flakon ve 8 ml enjeksiyonluk su içeren 30 Tip 1 cam flakon

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

1 mL çözücü kullanarak sulandırın.

Enjeksiyon için flakon içindeki tozu çözücüye ekleyin. Yavaş, dairesel bir hareketle tozu nazikçe eritin. Hızla çalkalamayın, çünkü çalkalama etkin maddenin denatürasyonuna neden olabilir.

Sulandırıldıktan sonra çözelti bulanıksa veya zerrecikler içeriyorsa ürün kullanılmamalı ve atılmalıdır.

Tek kullanım içindir. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

PFIZER İLAÇLARI LTD.ŞTİ
34347 Ortaköy/ İSTANBUL
Tel : (0-212) 310 70 00
Faks : (0-212) 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

121/42

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.12.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ