

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SOMATULINE AUTOGEL 60 mg/0.5 ml, uzatılmış salımlı enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır şırınga.

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Lanreotid (I.N.N), 60 mg (77,19 mg lanreotid asetat olarak bulunur).

Her bir kullanıma hazır enjektör, 60 mg'lık lanreotid enjeksiyon dozunu sağlayacak şekilde çözeltinin her miligramında 0,246 mg lanreotide karşılık gelen süper doyurulmuş 77,19 mg lanreotid asetat çözeltisi içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır şırınga.

Beyaz-soluk sarı, yarı katı formülasyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SOMATULINE AUTOGEL,

- Ameliyat ve/veya radyoterapi sonrası, kandaki Büyüme Hormonu (GH) ve İnsülin-benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) düzeyleri normal olmayan akromegali hastalarının tedavisinde veya bu haller dışında medikal tedaviye ihtiyaç duyan hastalarda endikedir. Akromegali tedavisinde amaç, GH ve IGF-1 seviyelerini düşürerek, mümkünse normal değerlere getirmektir.
- Anrezektabl, lokal ileri veya metastatik grade 1 ve grade 2 (Ki67 indeksi %10'a kadar) olan, orta bağırsak, pankreatik veya orijini bilinmeyen (arka bağırsak hariç) gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörleri (GEP-NETler) bulunan yetişkin hastaların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1.).
- Nöroendokrin tümörler (özellikle karsinoid) ile ilişkili semptomların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Akromegali

Önerilen başlangıç dozu, her 28 günde bir uygulanan 60 mg ila 120 mg'dır.

Doz, hastanın tedaviye verdiği yanıtı göre bireysel olarak belirlenmelidir (semptomlardaki azalma ve/veya GH ve/veya IGF-1 seviyelerindeki düşüş değerlendirilerek).

Klinik semptomları ve biyokimyasal parametreleri yeterince kontrol edilemeyen (GH konsantrasyonları halen 2,5 ng/mL'nin (yaklaşık 5 mU/L) üzerinde veya IGF-1 değerleri normalin üzerinde (yaşa göre)) hastalarda SOMATULINE AUTOGEL dozu, her 28 günde bir maksimum 120 mg olacak şekilde arttırılabilir.

Bir somatostatin analogu ile iyi kontrol edilen hastalar, alternatif olarak her 42-56 günde (6 ila 8 hafta) bir SOMATULINE AUTOGEL 120 mg ile tedavi edilebilir.

Tüm hastalarda semptomların, GH'nin ve IGF-1 düzeylerinin uzun süre takip edilmesi rutin olarak yapılmalıdır.

Anrezektabl, lokal ileri veya metastatik grade 1 ve grade 2 (Ki67 indeksi %10'a kadar) olan, orta bağırsak, pankreatik veya orijini bilinmeyen (arka bağırsak hariç) gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörleri (GEP-NETler) bulunan yetişkin hastaların tedavisi

Önerilen doz, 28 günde bir 120 mg SOMATULINE AUTOGEL uygulamasıdır. Tümörün kontrolü için ihtiyaç duyulan süre boyunca SOMATULINE AUTOGEL tedavisi sürdürülmelidir.

Nöroendokrin tümörlere ilişkin semptomların tedavisi

Önerilen başlangıç dozu, her 28 günde bir uygulanan 60-120 mg'dır. Semptomatik rahatlamanın derecesine göre doz ayarlanmalıdır.

Uygulama şekli:

SOMATULINE AUTOGEL kalçanın üst dış kadranına veya uyluğun üst dış kısmına derin subkütan yolla enjekte edilir.

SOMATULINE AUTOGEL, ürününün stabil dozunu alan hastalarda, uygun eğitim sonrası, hastanın kendisi ya da bir başka eğitilmiş kişi tarafından uygulanabilir. Kendi kendine enjeksiyon durumunda (self-enjeksiyon) enjeksiyon, uyluğun üst dış kısmına yapılmalıdır.

Eğitilmiş kişi ya da hasta tarafından uygulama kararına sağlık profesyoneli karar vermelidir. Uygulama yeri ne olursa olsun, deri hiçbir zaman kıvrılmamalı ve iğne deriye tamamen ve dik olarak hızlıca geçirilmelidir.

Enjeksiyon bölgesi sağ ve sol taraf arası değiştirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

SOMATULINE AUTOGEL'in çocuklar ve adolesanlarda kullanımı ile ilgili yeterli güvenilirlik ve etkililik verisi olmadığından, çocuklarda ve adolesanlarda SOMATULINE AUTOGEL kullanımı önerilmez.

Geriyatrik Popülasyon:

Lanreotidin geniş bir terapötik pencereye sahip olması sebebiyle, geriyatrik hastalarda özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Lanreotidin geniş bir terapötik pencereye sahip olması sebebiyle, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

SOMATULINE AUTOGEL, Lanreotid veya ilgili peptidlere karşı veya içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine (bkz. Bölüm 6.1) karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Lanreotid safra kesesinin motilitesini azaltabilir ve safra taşı oluşumuna yol açabilir. Bu nedenle hastaların periyodik olarak gözlenmesi gerekebilir.

Lanreotid alan hastalarda pazarlama sonrası, kolesistektomi gerektiren kolesistit, kolanjit ve pankreatit gibi komplikasyonlarla sonuçlanan safra kesesi taşları rapor edilmiştir. Eğer kolelityazis komplikasyonlarından şüpheleniliyorsa, lanreotid kullanımı kesilerek uygun şekilde tedavi edilmelidir.

İnsanlardaki ve hayvanlardaki farmakolojik çalışmalar lanreotidin, somatostatin ve diğer somatostatin analogları gibi insülin ve glukagon salgılanmasını inhibe ettiğini göstermektedir. Bu nedenle, lanreotid ile tedavi edilen hastalarda hipoglisemi veya hiperglisemi görülebilir. Lanreotid tedavisine başlandığında veya doz değişikliği yapıldığında kan glukoz düzeyleri gözlenmelidir ve tüm antidiyabetik tedaviler buna göre ayarlanmalıdır.

Her ne kadar klinik hipotiroidizm nadirse de (< %1), akromegalisi olan hastaların lanreotid ile tedavisi sırasında tiroid fonksiyonlarında hafif azalmalar görülmüştür. Klinik olarak gerektiğinde tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Altta yatan kardiyak problemleri olmayan hastalarda lanreotid, bradikardi eşiğine ulaşmadan kalp atım hızında azalmaya yol açabilir. Lanreotid tedavisinden önce kardiyak rahatsızlıkları olan hastalarda sinüs bradikardisi oluşabilir. Bradikardisi olan hastalarda lanreotid ile tedavi başlatılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Lanreotidin farmakolojik gastrointestinal etkileri, eş zamanlı uygulanan ilaçların (siklosporin

de dahil) intestinal emilimini azaltabilir. Siklosporinin lanreotid ile eş zamanlı uygulaması, siklosporinin bağıl biyoyararlanımını azaltabilir; bu da terapötik seviyeleri idame ettirebilmek amacıyla siklosporin doz ayarlamasını zorunlu kılabilir.

İnsülin, glitazonlar, repaglinid, sülfonilüreler ile beraber kullanımda hipoglisemi veya hiperglisemi riski bulunmaktadır. Endojen glukagon salgısındaki azalmayı veya artmayı takiben antidiyabetik tedavi ihtiyacı azalabilir veya artabilir. Hasta hipoglisemi riski nedeniyle bilgilendirilmelidir. Kendi kendine yapılan glisemik gözlem desteklenmeli ve lanreotid ile tedavi sırasında antidiyabetik tedavinin dozu adapte edilmelidir.

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlarla etkileşim, lanreotidin serum proteinlerine orta derecede bağlanması nedeniyle beklenmez.

Yayınlanmış sınırlı sayıda veri, somatostatin analogları ve bromokriptin eş zamanlı uygulamasının, bromokriptin biyoyararlanımını artırabileceğini göstermektedir.

Bradikardi indükleyici ilaçların (örneğin beta blokörler) eş zamanlı uygulanması, lanreotid ile ilişkili kalp atım hızındaki hafif azalmanın üzerinde aditif etki yapabilir. Bu eş zamanlı ilaç tedavilerinde doz ayarlaması gerekli olabilir.

Yayınlanmış mevcut sınırlı veriler somatostatin analoglarının, sitokrom P450 enzimleri ile metabolize olduğu bilinen bileşiklerin metabolik klerensini azaltabileceğini belirtmektedir. Bu durum büyüme hormonunun baskılanmasına bağlı olabilir. Lanreotidin bu etkiye sahip olabileceği hariç tutulmadığından, başlıca CYP3A4 ile metabolize olan ve düşük terapötik indekse sahip olan (örneğin kinidin, terfenadin) diğer ilaçlar ile dikkatli kullanılması gerekir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Özel veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Sınırlı sayıda (300'den az gebelik sonucu) gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler, SOMATULINE AUTOGEL'in gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu

göstermemektedir (bkz. kısım 5.3).

Önlem olarak, hamilelik sırasında lanreotid kullanımından kaçınılması tercih edilmelidir. SOMATULINE AUTOGEL, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

SOMATULINE AUTOGEL'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Yeni doğanlar/bebekler için risk taşıdığı göz ardı edilmemelidir.

Gerekli olmadıkça emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

İnsanlardaki terapötik dozların üstündeki dozlarda, büyüme hormonu (GH) salgılanmasının inhibisyonuna bağlı olarak dişi sıçanlarda azalmış fertilite gözlemlenmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SOMATULINE AUTOGEL'in araç ve makine kullanımı üzerine düşük veya orta dereceli etkisi bulunmaktadır. Araç ve makine kullanımı üzerine etkisine ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır fakat SOMATULINE AUTOGEL ile baş dönmesi rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Eğer hasta etkilenmişse araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda lanreotid ile tedavi edilen akromegali ve GEP-NET'li hastalar tarafından rapor edilen istenmeyen etkiler, ilgili vücut organ sistemlerine göre listelenmiştir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir:

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 ($< 1/10.000$); bilinmeyen (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Lanreotid ile tedaviyi takiben beklenen en yaygın advers etkiler gastrointestinal bozukluklar (en yaygın rapor edilenler diyare ve karın ağrısıdır, bu etkiler genellikle hafif veya orta dereceli olup geçicidir), kolelitiazis (genellikle asemptomatik) ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır (ağrı, nodüller ve endürasyon).

İstenmeyen etkilerin profili tüm endikasyonlar için benzerdir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Bilinmeyen¹: Enjeksiyon yerinde apse.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmeyen¹: Alerjik reaksiyon (anjioödem, anaflaksi, hipersensivite).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipoglisemi, iştah kaybı**, hiperglisemi, şeker hastalığı (DM)

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Uykusuzluk*

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı, letarji**

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Sinüs bradikardisi*

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Ateş basması*

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare, karın ağrısı, yumuşak gaita*

Yaygın: Bulantı, kusma, konstipasyon, flatulans, abdominal distensiyon, abdominal rahatsızlık hissi, dispepsi, steatore**

Yaygın olmayan: Gaitada renk değişikliği*

Bilinmeyen¹: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Çok yaygın: Kolelitiyazis (safra kesesinde taş oluşumu)

Yaygın: Biliyer dilatasyon*

Bilinmeyen¹: Kolesistit, kolanjit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Alopesi, hipotrikozis*

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Muskuloskeletal ağrı**, miyalji**

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni, yorgunluk, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ağrı, kitle, endürasyon, nodül, kaşıntı)

Araştırmalar:

Yaygın: Artmış ALT*, anormal AST*, anormal ALT*, artmış kan bilirubin*, artmış kan glukoz düzeyi*, artmış glukolize hemoglobin*, kilo kaybı, pankreas enzimlerinde azalma**.

Yaygın olmayan: Artmış AST*, artmış kan alkalın fosfataz*, anormal kan bilirubini*, azalmış kan sodyum düzeyi*.

¹ Pazarlama sonrası güvenilirlik deneyimleri (Sıklık derecesi bilinmemektedir.)

* Akromegalik hastalarda yürütülen bir grup çalışmaya dayanmaktadır.

** GEP-NET'li hastalarda yürütülen bir grup çalışmaya dayanmaktadır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda semptomatik tedavi yapılır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Hipofiz ve hipotalamik hormonlar ve analogları; Somatostatin ve analogları

ATC kodu: H01CB03

Etki mekanizması

Lanreotid doğal somatostatinin bir oktapeptid analogudur. Somatostatin gibi, lanreotid de değişik endokrin, nöroendokrin, ekzokrin ve parakrin fonksiyonların bir inhibitörüdür. Lanreotid, insan somatostatin reseptörleri (SSTR) 2 ve 5 için yüksek bağlanma afinitesi gösterirken, SSTR 1, 3 ve 4 için afinitesi azdır. İlacın SSTR 2 ve 5'deki aktivitesi büyüme hormonu (GH) inhibisyonundan sorumlu olduğu düşünülen primer mekanizmadır. Lanreotid doğal somatostatinden daha aktiftir ve etki süresi daha uzundur.

Lanreotid, somatostatin gibi genel ekzokrin antisekretuar etki gösterir. Motilin bazal salgılanmasını, gastrik inhibitör peptidi ve pankreatik polipeptidin salgılanmasını inhibe eder fakat, açlık sekretin ve gastrin salgılanması üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur. Ayrıca GEP-NET'i olan hastalarda plazma kromogranin A ve üriner 5-HIAA (5- Hidroksiindolasetik asit) ve yükselmiş olan tümör belirteçlerinin seviyelerini düşürür.

Lanreotid superior mezenterik arter kan akışı ve portal venöz kan akışında yemekle uyarılan artışları, önemli derecede inhibe eder. Lanreotid, prostaglandin E1 ile stimüle olan jejunum su, sodyum, potasyum ve klorür sekresyonunu anlamlı derecede azaltır. Lanreotid, uzun süre tedavi gören akromegali hastalarında prolaktin düzeylerini düşürür.

Klinik çalışmalar

Açık etiketli bir çalışmada, hipofizer makroadenom tanısı koyulmuş ve daha önce tedavi görmemiş 90 akromegali hastasına, 48 hafta boyunca her 28 günde bir 120 mg SOMATULINE AUTOGEL uygulanmıştır. Çalışma periyodu boyunca hipofizer operasyon veya radyoterapi gereksinimi duyması beklenen hastalar dahil edilmemiştir.

48. haftada, istatistiksel anlama ulaşılamasa da (%95 GA: %52-%73), hastaların %63'ünde tümör hacminde \geq %20'lik bir azalma görülmüştür (primer etkinlik sonlanım noktası). 24 hastada (%27) %20'den az bir azalma elde edilmiş ve 9 hastada (%10) tümör hacminde artış

gözlenmiştir.

Tümör hacmindeki ortalama % azalma, %26,8 olmuş; hastaların %77,8'inde GH seviyeleri 2,5 mcg/L'nin altında kalmış ve %50'sinde IGF-1 seviyeleri normalleşmiştir. Hastaların %43,5'inde, 2,5 mcg/L'nin altındaki GH seviyeleriyle birlikte normalleşmiş IGF-1 seviyeleri gözlenmiştir.

Hastalar, yorgunluk (%56,5), aşırı terleme (%66,1), artralji (%59,7) ve yumuşak doku şişmesi (%66,1) gibi akromegali semptomlarında azalma bildirmiştir. Daha az hasta baş ağrısında azalma yaşamıştır (%38,7).

Tümör hacmi ve GH ve IGF-1 konsantrasyonlarındaki azalma 12. haftadan itibaren görülmüş ve 48 hafta boyunca devam etmiştir.

En az 4 ay boyunca SOMATULINE AUTOGEL'in stabil bir dozuyla tedavi edilmiş akromegali hastalarını kapsayan bir açık etiketli, kontrollü çalışma süresince, uygun eğitimin ardından kendi başına veya bir partner tarafından SOMATULINE AUTOGEL enjeksiyonları alan hastaların %93'ünün gözetimsiz enjeksiyonları uygulamada yetkin oldukları düşünülmüştür (GH ve IGF-1 seviyelerinin idamesi).

SOMATULINE AUTOGEL'in 96 haftalık, randomize, çift-kör, çok merkezli, plasebo kontrollü bir faz III çalışması, gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörleri bulunan hastalarda lanreotidin antiproliferatif etkisini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Hastalar, her 28 günde bir SOMATULINE AUTOGEL 120 mg alanlar (n=101) ve plasebo alanlar (n=103) olmak üzere bire bir oranında randomize edilmiştir. Randomizasyon, çalışmaya dahil olmadan önceki tedavi başında ve 3-6 aylık görüntüleme fazı boyunca - RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) ile belirlenen- progresyon olup olmadığı şeklinde sınıflandırılmıştır.

Hastalarda metastatik ve/veya lokal ileri, anrezektabl iyi veya orta diferansiye tümörler bulunmaktaydı. Özellikle pankreas (hastaların %44,6'sı), orta bağırsak (%35,8), arka bağırsak (%6,9) veya diğer/primeri bilinmeyen (%12,7) tümörlerin iyi veya orta diferansiye olduğu histolojik olarak doğrulanmıştır.

GEP-NET'li hastaların %69'unda grade 1 (G1) tümör bulunurken (proliferasyon indeksi Ki67 \leq %2 (toplam hasta popülasyonunun %50,5'i) veya mitotik indeks < 2 mitoz/10 HPF (toplam hasta popülasyonunun %18,5'i) olarak tanımlanır), %30'unda daha düşük seviyede grade 2 (G2) tümör bulunmaktadır (%2 $<$ Ki67 indeksi \leq %10 şeklinde tanımlanır). Hastaların %1'inin grade'i bilinmemektedir. Hücresel proliferasyon indeksi yüksek olan (%10 $<$ Ki67 \leq %20) G2 GEP-NET'li hastalar ve G3 GEP-NET nöroendokrin tümörleri olan hastalar (Ki67 indeksi $>$ %20) çalışmaya dahil edilmemiştir.

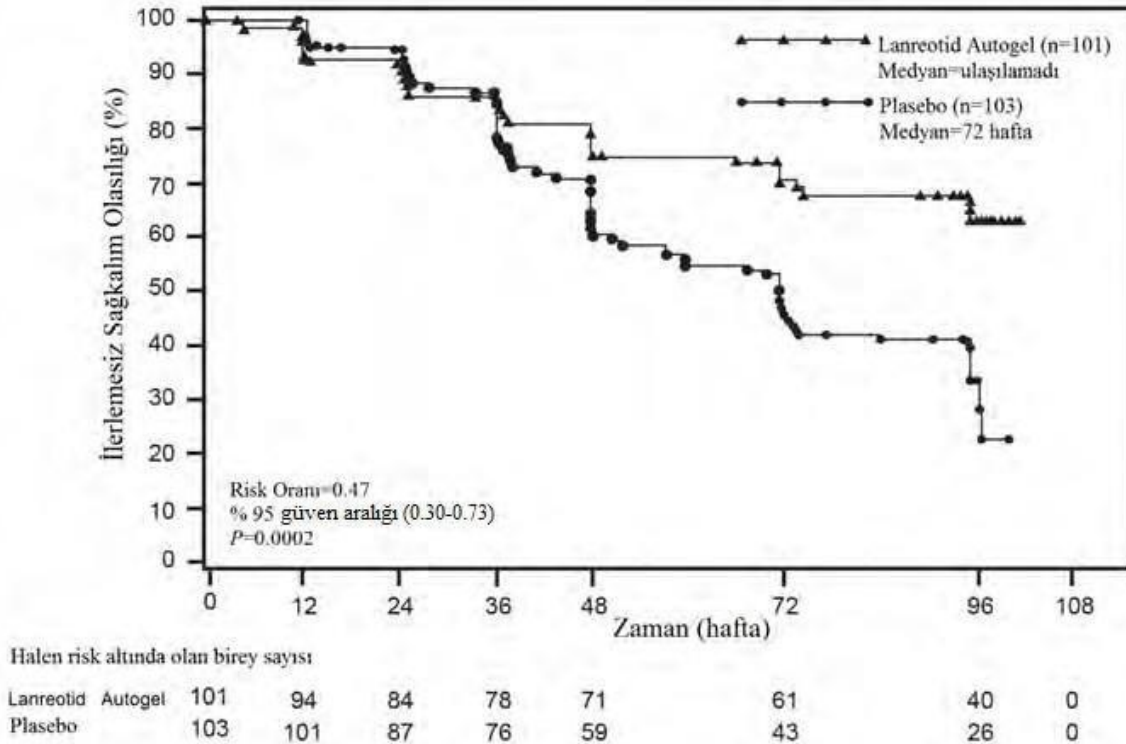
Toplamda, hastaların %52,5'inde hepatik tümör yükü \leq %10, %14,5'inde $>$ %10 ve \leq %25, %33'ünde ise $>$ %25 şeklindedir.

Primer sonlanım noktası progresyonsuz sağkalımdır ve hastalığın progresyonuna (RECIST 1.0'a) kadar geçen veya ilk tedaviden sonraki 96 hafta içinde meydana gelen ölüme kadar geçen süre olarak belirlenir. Progresyonsuz sağkalım analizleri, progresyonun, bağımsız, merkezi olarak incelenen radyolojik değerlendirmesi ile yapılmıştır (bkz. Tablo 1 ve Şekil 1).

Tablo 1. Faz III çalışmasına ait etkililik sonuçları

Medyan progresyonsuz sağkalım (hafta)		Risk oranı (% 95 güven aralığı)	Progresyon veya ölüm riskindeki azalma	p-değeri
SOMATULINE AUTOGEL (n=101)	Plasebo (n=103)			
> 96 hafta	72. hafta (% 95 güven aralığı: 48,57, 96,00)	0,470 (0,304, 0,729)	% 53	0,0002

Şekil 1. Kaplan-Meier Progresyonsuz Sağkalım Eğrileri

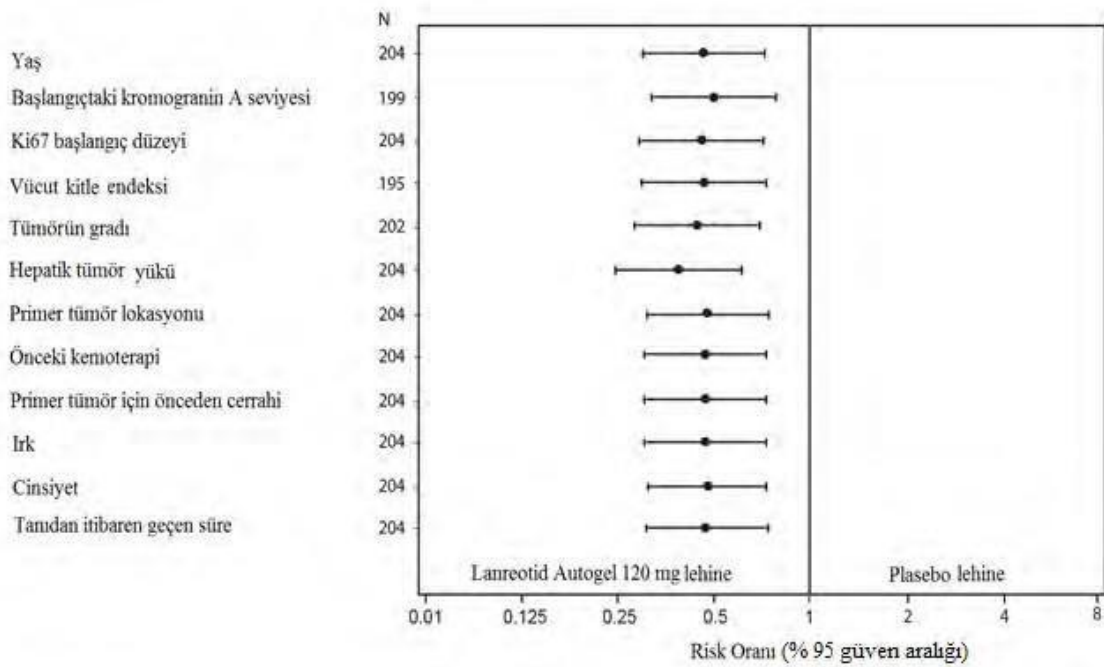


Şekil 2’de de görüldüğü gibi, lanreotidin progresyon veya ölüm riskini azaltıcı yöndeki faydalı etkisi, primer tümörün lokasyonundan, hepatik tümör yükünden, önceki kemoterapiden,

başlangıçtaki Ki67'den, tümör grade'inden veya önceden belirlenmiş diğer karakteristiklerden bağımsızdır.

Toplam çalışma popülasyonundaki pankreatik, orta bağırsak ve diğer/bilinmeyen orijinli tümörlere sahip hastalarda, SOMATULINE AUTOGEL ile tedavinin klinik yararı görülmüştür. Arka bağırsak tümörü bulunan sınırlı sayıda hastanın varlığı (14/204), bu alt gruba ait sonuçların yorumlanmasında güçlük yaratmıştır. Elde edilen veriler, lanreotidin bu hastalarda herhangi bir yarar sağlamadığını göstermektedir.

Şekil 2. PFS'nin Cox Orantısal Risk Eş Değişkeni Analizi Sonuçları



Not: Tüm risk oranı değerleri, lanreotid Autogel'in plaseboya karşı rölatif risk değerleridir. Eş değişkenler için sonuçlar tedaviye, başlangıçtaki progresyon durumuna ve bir önceki tedaviye bağlı olarak ayrı Cox oransal risk modellerinden elde edilmiştir. Terimler düşey ekseninde gösterilmiştir.

Genişletilmiş çalışmada, hastaların %45,6'sında (47/103) plasebodan açık etiketli SOMATULINE AUTOGEL'e geçiş meydana gelmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Avrupa İlaç Ajansı (EMA), SOMATULINE AUTOGEL'in pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında (akromegali ve hipofizer devlik) yapılan çalışmalara ait sonuçların sunulması zorunluluğundan vazgeçmiştir (pediyatrik kullanım için bkz. Bölüm 4.2).

Ajans, gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörleri de (nöroblastoma, nöroganglioblastoma, feokromositoma hariç) muafiyet sınıfına dahil etmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Her 28 günde bir verilen SOMATULINE AUTOGEL 60, 90 ve 120 mg'ın üç derin subkütan enjeksiyonundan sonra elde edilen lanreotid serum düzeylerinin, sırasıyla 14, 10 veya 7 günde bir intramüsküler verilen lanreotid 30 mg uzatılmış salımlı mikropartikülleriyle (Somatuline LA) önceden tedavi gören akromegali hastalarında elde edilen kararlı serum düzeylerine benzediği tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda, 1 ng/mL lanreotid serum konsantrasyonu, hastaların %60'ından fazlasında büyüme hormonu GH'ı 5 ng/mL'den daha düşük değerlere baskılamıştır. Lanreotid serum seviyesi 2,5 ng/mL olduğunda ise hastaların %90'ından fazlasında GH, 5 ng/mL'nin altındaki değerlere baskılanabilmiştir.

Bir popülasyon PK analizinde, SOMATULINE AUTOGEL 120 mg alan 290 GEP-NET'li hastada, tek bir enjeksiyondan sonraki ilk gün içerisinde $7,49 \pm 7,58$ ng/mL değerine ulaşan C_{maks} ile birlikte ani, hızlı salım gözlenmiştir. Kararlı hal konsantrasyonlarına, SOMATULINE AUTOGEL 120 mg'ın 28 günde bir uygulanan 5 enjeksiyonu ile ulaşılmıştır ve uygulama son değerlendirmeye kadar sürdürülmüştür (ilk enjeksiyonu takiben, 96 haftaya kadar). Kararlı durumda ortalama C_{maks} değerleri $13,9 \pm 7,44$ ng/mL ve ortalama serum seviyeleri $6,56 \pm 1,99$ ng/mL şeklindedir. Ortalama sanal terminal yarılanma ömrü ise $49,8 \pm 28$ gündür.

Sağlıklı gönüllülere derin subkütan yolla SOMATULINE AUTOGEL 60, 90 ve 120 mg uygulamasından sonra lanreotid konsantrasyonları 4,25, 8,39 ve 6,79 ng/mL ortalama maksimum serum konsantrasyonlarına ulaşmıştır. Bu C_{maks} değerlerine ilk gün sırasıyla 8, 12 ve 7. (medyan değerleri) saatlerde yapılan uygulamalar sonunda ulaşılmıştır. Lanreotidin pik serum seviyelerinden, sırasıyla 23,3 , 27,4 ve 30,1 gün terminal eliminasyon yarı ömrü ile birinci dereceden kinetiği takip eden konsantrasyonlar yavaş yavaş azalmaktadır. Uygulamadan 4 hafta sonra ortalama lanreotid serum seviyeleri sırasıyla 0,9 , 1,11 ve 1,69 ng/mL değerlerini almıştır. Mutlak biyoyararlanım ise sırasıyla %73,4, 69,0 ve 78,4'tür.

Akromegali hastalarına derin subkütan yolla SOMATULINE AUTOGEL 60, 90 ve 120 mg uygulaması sonrasında, lanreotid konsantrasyonları sırasıyla 1,6 , 3,5 ve 3,1 ng/mL ortalama maksimum serum konsantrasyonlarına ulaşmıştır. Bu C_{maks} değerlerine ilk gün süresince sırasıyla 6,6 ve 24. (medyan değerleri) saatlerde yapılan uygulamalar sonunda ulaşılmıştır. Lanreotid konsantrasyonları, pik serum seviyesinden birinci derece kinetiğe uygun olarak yavaşça azalmıştır. Uygulamadan 4 hafta sonra ortalama lanreotid serum seviyeleri sırasıyla 0,7, 1,0 ve 1,4 ng/mL değerlerini almıştır.

Kararlı hal lanreotid serum seviyesine her 4 haftada bir yapılan 4 enjeksiyon sonrasında ulaşılmıştır (ortalama olarak). Her 4 haftada bir tekrarlayan dozlar sonrasında kararlı duruma ulaşıldığında ortalama C_{maks} değerleri 60, 90 ve 120 mg için sırasıyla 3,8 , 5,7 ve 7,7 ng/mL'dir. Ortalama C_{min} değerleri ise 1,8 , 2,5 ve 3,8 ng/mL olarak elde edilmiştir. Dalgalanma indeksi ise orta düzeyde değişkenlik göstermekte olup %81-108 olarak

bulunmuştur.

Dağılım:

Sağlıklı gönüllülerde intravenöz uygulama sonrasında lanreotidin intrinsik farmakokinetik parametreleri, 16,1 litrelik kararlı bir dağılım hacmiyle sınırlı ekstrasvasküler dağılım göstermiştir.

Biyotransformasyon:

Veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Somatuline Autogel 60, 90 ve 120 mg'ın akromegali hastalarına derin subkütan uygulamasından sonra, lanreotid konsantrasyonları sırasıyla 1,6, 3,5 ve 3,1 ng / ml ortalama maksimum serum konsantrasyonlarına ulaşmak için artmaktadır. Bu C_{maks} değerleri uygulamadan sonraki ilk gün 6, 6 ve 24 saat içinde elde edilmektedir. Lanreotidin pik serum seviyelerinden, birinci dereceden kinetiği takiben konsantrasyonlar yavaş yavaş azalmaktadır ve uygulamadan 4 hafta sonra lanreotid serum seviyeleri sırasıyla 0,7, 1,0 ve 1,4 ng/ml'dir.

SOMATULINE AUTOGEL 60, 90 ve 120 mg'ın sağlıklı gönüllülere derin deri altı enjeksiyonu sonrasında lanreotid konsantrasyonları, pik serum seviyesinden birinci derece kinetiğe uygun olarak azalmıştır. Terminal eliminasyon yarılanma ömürleri sırasıyla 23,3 , 27,4 ve 30,1 gün olarak saptanmıştır.

Sağlıklı gönüllülerde intravenöz uygulama sonrasında total klerens 23,7 L/sa, terminal yarılanma ömrü 1,14 saat ve vücutta ortalama kalma süresi ise 0,68 saattir.

Eliminasyonu değerlendiren çalışmalar, lanreotidin % 5'ten daha azının idrar ile atıldığını ve feçeste % 0,5'ten daha az miktarda saptanması da kısmen safra itrahının söz konusu olduğunu göstermektedir.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Akromegali hastalarına derin subkütan yolla SOMATULINE AUTOGEL 60, 90 ve 120 mg uygulaması sonrasında lineer farmakokinetik salım profilleri gözlenmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan kişilerde yarılanma ömrü ve EAA (eğri altı alanı) değerlerinde artış, lanreotidin total serum klerensinde yaklaşık olarak 2 kat azalma gözlenmiştir. Orta/şiddetli karaciğer hasarı bulunan hastalarda, klerenste %30 oranında düşüş gözlenmiştir. Karaciğer yetmezliğinin herhangi bir aşamasında olan hastalarda, dağılım hacmi ve ortalama kalış süresi artmıştır.

SOMATULINE AUTOGEL ile tedavi edilen, hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliği olan GEP-NET'li 165 hastada (sırasıyla 106 ve 59) yapılan bir popülasyon PK analizine göre, lanreotid klerensi üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan

GEP-NET’li hastalar üzerinde ve karaciğer yetmezliği Child-Pugh skorlaması ile değerlendirilmiş olan GEP-NET’li hastalar üzerinde herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozunun ayarlanması gerekmez. Bu popülasyonda serum lanreotid konsantrasyonunun sağlıklı bireylerde güvenli bir şekilde tolere edilebilen doz aralığında olması beklenmektedir.

Geriyatrik Popülasyon:

Yaşlı bireyler, ortalama kalış süresi ve yarılanma ömründe sağlıklı genç bireylere kıyasla artış gösterir. Bu popülasyonda serum lanreotid konsantrasyonunun sağlıklı bireylerde güvenli bir şekilde tolere edilebilen doz aralığında olması beklendiğinden, başlangıç dozunda herhangi bir değişiklik yapmak gerekmemektedir.

65 ila 85 yaş aralığındaki 122 GEP-NET’li hastanın yer aldığı bir popülasyon PK analizine göre, yaş faktörünün klerens ve lanreotidin dağılım hacmi üzerine herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan çalışmalardaki etkiler, sadece klinik kullanımla çok az ilgisi olduğunu gösteren maksimum insan maruziyetinin yeterince fazla olduğu düşünülen maruziyetlerde gözlenmiştir. Fare ve sıçanlarda gerçekleştirilen karsinojenik biyoassay çalışmalarında, hayvanlara insan terapötik dozlarının üstünde dozlar uygulandığında, sistemik neoplastik değişiklikler gözlenmemiştir. İnsanlardaki aylık dozlamayla kıyaslanabilen, hayvanlarda artan doz sıklığında (günlük) enjeksiyon bölgesinde subkütanöz tümör gözlenme sıklığında bir artış gerçekleşmiştir. Ancak bu durum klinik olarak ilişkilendirilemeyebilir.

In vivo ve *in vitro* standart battery testlerinde, lanreotid herhangi bir genotoksik potansiyel göstermemiştir.

Lanreotid sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik değildir. Sıçanlarda (implantasyon öncesi kayıpta artış) ve tavşanlarda (implantasyon sonrası kayıpta artış) embriyo/fetal toksisite gözlemlenmiştir.

Her 2 haftada bir subkutan enjeksiyonla 30 mg/kg (vücut yüzey alanı karşılaştırmalarına göre insan dozunun beş katı) verilen gebe sıçanlarda yapılan üreme çalışmaları, embriyo/fetal sağkalımında azalma ile sonuçlanmıştır. 0.45 mg/kg/gün (göreceli vücut yüzey alanı karşılaştırmalarına dayalı olarak, önerilen maksimum 120 mg dozda insan terapötik maruziyetlerinin iki katı) deri altı enjeksiyonları verilen hamile tavşanlarda yapılan çalışmalar, fetal hayatta kalmanın azaldığını ve fetal iskelet/yumuşak doku anormalliklerinin arttığını göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk su

Glasiyal asetik asit (pH ayarlaması için)

6.2. Geçimsizlikler

SOMATULINE AUTOGEL diğer tıbbi ilaçlar ile karıştırılmaya uygun değildir.

6.3. Raf mr

24 ay

Koruyucu laminatlı ambalaj açıldıktan sonra ürün hemen uygulanmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Işıktan korumak için orijinal ambalajı içinde, +2°C ile +8°C arasında (buzdolabında) saklanmalıdır.

Buzdolabından çıkartıldıktan sonra özel ambalajında kalan rn 40°C'nin altında toplamda 24 saati geçmeyecek şekilde saklanması koşuluyla, daha sonra kullanılması ve saklanmaya devam edilmesi için buzdolabına tekrar konabilir (sıcaklık sapmalarının sayısı 3 defayı geçmemelidir). Orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

SOMATULINE AUTOGEL kullanıma hazır şiringa içerisinde bulunan lanreotidin beyazımsı, yarı saydam bir jel halinde aşırı doygun ozeltisidir. SOMATULINE AUTOGEL, bir piston tıpası (bromobutil kauçuk) ve üzeri plastik bir kapak ile kapatılmış bir iğne (paslanmaz elik) ile birlikte otomatik güvenlik sistemi içerisine yerleştirilmiş kullanıma hazır şiringa (polipropilen) içinde sunulur.

Her bir kullanıma hazır şiringa, bir plastik tablaya yerleştirilerek ve lamine edilmiş ambalaj ile karton kutu içinde ambalajlanmıştır. Bir kutu, 0.5 mL kullanıma hazır şiringa ve bir iğne (1.2 mm x 20 mm) içermektedir.

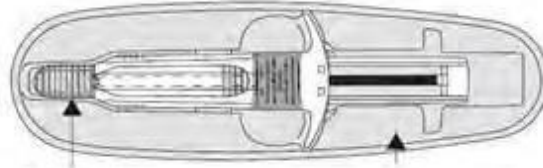
6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Aşağıda verilen talimatlar, SOMATULINE AUTOGEL'in nasıl enjekte edileceğini açıklamaktadır.

ENJEKSİYONA BAŞLAMADAN ÖNCE LÜTFEN TÜM TALİMATLARI DİKKATLİCE OKUYUNUZ.

Bu enjeksiyon, normal deri altı (subkütan) enjeksiyondan farklı özel bir teknik gerektiren derin deri altı (subkütan) enjeksiyondur.

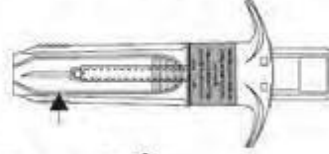
SOMATULİNE AUTOGEL, bir otomatik güvenlik sistemi ile birlikte kullanıma hazır şırınga şeklinde sunulmaktadır. İğne, ürünün tamamen uygulanmasının ardından, iğne batmasına ilişkin yaralanmaları önlemek üzere otomatik olarak geri çekilecektir.



İğne başlığı

Tabla

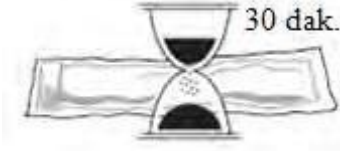
Kullanım öncesi



İğne gövdesi

Kullanım sonrası (iğne muhafazası)

- 1- Uygulamadan 30 dakika önce buzdolabından SOMATULINE AUTOGEL'i alınız. Soğuk ilacın enjekte edilmesi ağrıya neden olabilir. Enjeksiyondan hemen öncesine kadar laminatlı ambalajı kapalı tutunuz.



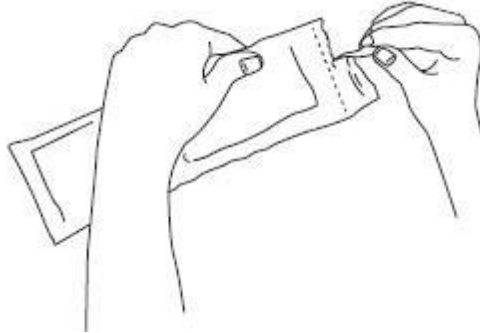
- 2- Ambalajı açmadan önce, ürünün son kullanma tarihinin geçmemiş ve zarar görmemiş olduğunu kontrol ediniz. Kullanıma Hazır Şırınga'yı aşağıdaki durumlarda kullanmayınız:

- Eğer kullanıma hazır şırıngayı düşürürseniz veya şırıngaya zarar verirsiniz veya kullanıma hazır şırınga ya da şırınganın ambalajı herhangi bir şekilde zarar görmüş ise.
- Eğer ürünün son kullanma tarihi dolmuş ise; son kullanma tarihi, dış kutu ve ambalaj üzerinde basılıdır.

Bu uyarılardan herhangi biri mevcut ise, doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

- 3- Ellerinizi sabunla yıkayınız.

- 4- Laminatlı ambalajı kesikli çizgi boyunca yırtarak açınız ve kullanıma hazır şırıngayı çıkartınız. Kullanıma hazır şırınga içerik olarak, jele benzer görünüme ve viskoz özelliklere sahip, rengi beyaz ile soluk sarı arasında değişen yarı katı halde bir maddedir. Aşırı doymuş çözelti ayrıca enjeksiyon sırasında yok olabilen mikro baloncuklar içerebilir. Bu farklılıklar normaldir ve ürünün kalitesi üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildir.



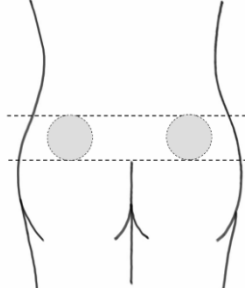
Koruyucu laminatlı ambalaj açıldıktan sonra ürünü hemen uygulayınız.

- 5- Enjeksiyon bölgesini seçiniz:

5a. Eğer enjeksiyon bir sağlık profesyoneli ya da hastanın eğitilmiş bir yakını tarafından uygulanacaksa: enjeksiyon için kalçanın arka (üst, dış) kadranını veya uyluğun üst dış kısmını kullanın.

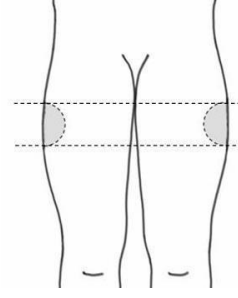
5b. Eğer kendi kendinize enjeksiyon uyguluyorsanız, uyluğun üst dış kısmını kullanın.

5a.



Sağlık profesyoneli
veya eğitilmiş kişi
tarafından
enjeksiyon

5b.



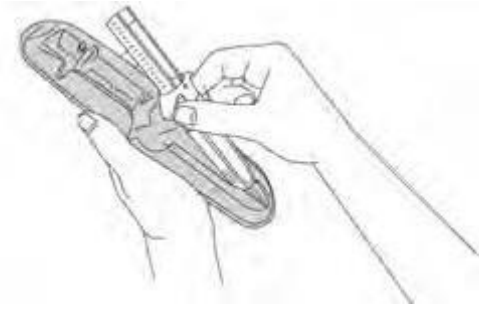
Kendi kendine
enjeksiyon veya sağlık
personeli tarafından
enjeksiyon

veya

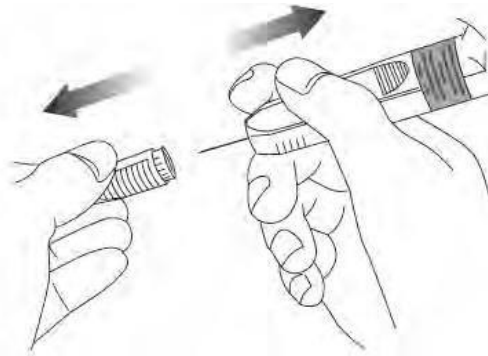
- **Enjeksiyon bölgesini her enjeksiyonda sağ veya sol olarak değiştiriniz.** Benler, yara dokusu veya ciltte kızamık görülen ya da engebeli bir his veren alanlardan kaçınınız.

6- Enjeksiyon bölgesini temizleyiniz.

7- Enjeksiyondan önce kullanıma hazır şırıngayı tablasından çıkarınız. Tablayı atınız.



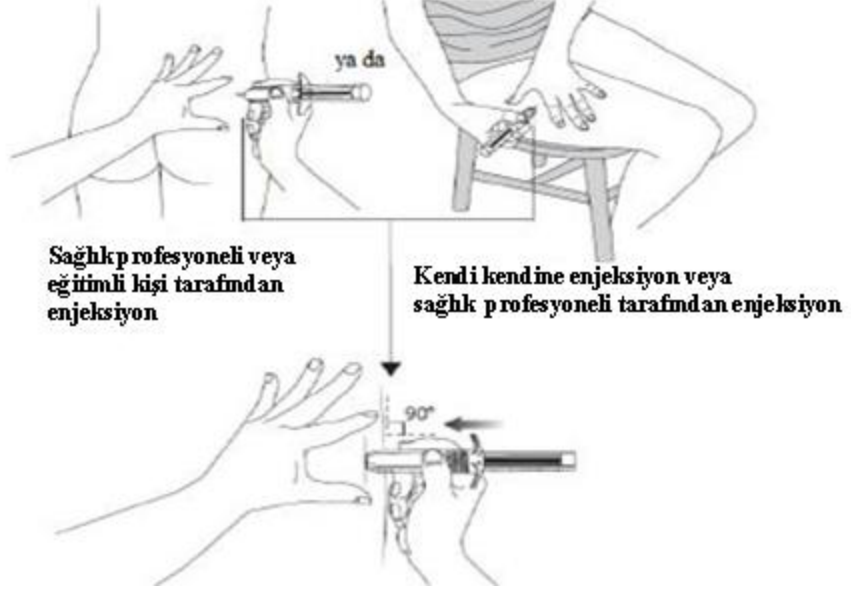
8- İğne başlığını çekerek çıkartınız ve atınız.



9- Deriyi gerginleştirmek için, kullanıma hazır şırıngayı tutmayan elinizin başparmağını ve işaret parmağını kullanarak enjeksiyon bölgesini düz hale getiriniz. Cildi parmaklarınızın arasında sıkıştırmayınız. Güçlü, dart oku atar gibi hareketle, iğneyi cilde dik açı yapacak şekilde (90 derecelik açıyla) hızlıca ve tamamen sokunuz.

İğneyi tamamen sokmanız çok önemlidir. İğne tamamen girdikten sonra iğneyi hiç görmüyor olmalısınız.

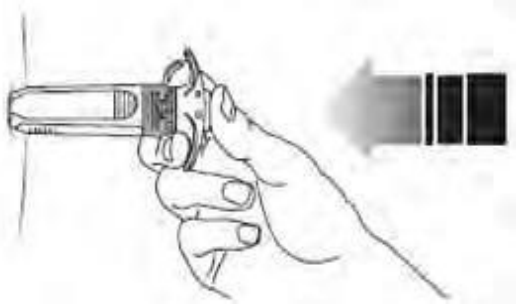
Aspire etmeyiniz. (pistonu geri çekmeyiniz.)



- 10- Elinizle düzleştirmiş olduğunuz enjeksiyon bölgesini serbest bırakınız. Pistonu kımıldatmadan sıkı bir basınç uygulayarak itiniz. İlaç uygulaması düşündüğünüzden daha yoğun ve itmesi daha güç olabilir. **Genellikle 20 saniye gereklidir.** Tüm dozu enjekte ediniz ve daha fazla bastıramadığınızdan emin olmak için son bir kez pistonu itin.



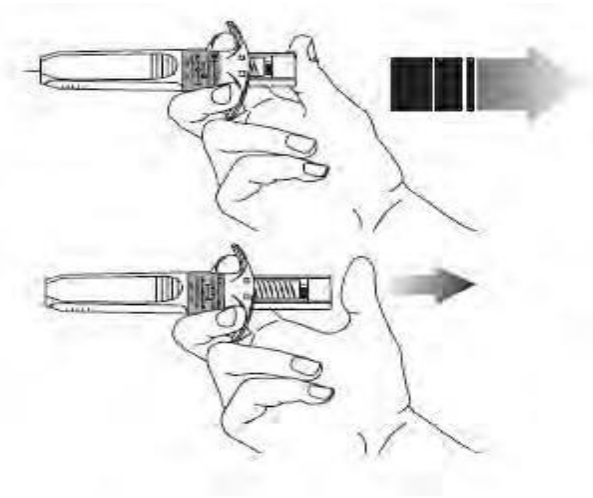
Not: Otomatik güvenlik sisteminin aktive olmasından kaçınmak için başparmağınızla piston üzerine basınç sürdürünüz.



- 11- Piston üzerindeki basıncı serbest bırakmaksızın, iğneyi enjeksiyon bölgesinden geri çekiniz.



- 12- Daha sonra piston üzerindeki basıncı serbest bırakınız. İğne, kalıcı olarak kilitleneceği iğne koruyucunun içine otomatik olarak geri çekilecektir.



- 13- Kanamayı önlemek için kuru pamukla ya da steril gazlı bezle enjeksiyon bölgesine nazikçe bastırınız.

Uygulamadan sonra enjeksiyon bölgesini ovmayınız veya masaj yapmayınız.

- 14- Kullanılan şırıngayı uygun şekilde imha ediniz. Enjeksiyon için kullanılan materyalin nasıl imha edileceği konusunu doktorunuz veya hemşireniz size açıklayacaktır.

Aparatı ev çöpüne **ATMAYINIZ**.

SOMATULINE AUTOGEL ile tedavinizin ne kadar süreceğine doktorunuz karar verecektir.

Sadece tek bir kullanım içindir. Açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Enjeksiyonun tam olarak Kullanma Talimatında yer alan talimatlara göre gerçekleşmesi önemlidir.

Laminatlı ambalaj açılmış veya zarar görmüşse ürünü kullanmayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. VE TİC. A.Ş.
Mustafa Kemal Mah., 2119. Sok, No:3, D:2-3,
06520, Çankaya/Ankara/Türkiye
Tel: 0 312 219 62 19
Faks: 0 312 219 60 10
e-mail: info@genilac.com

8. RUHSAT NUMARASI

118/39

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

13/09/2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ