

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SOMAVERT® 10 mg enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakon ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Pegvisomant 10 mg

Sulandırıldıktan sonra 1 ml çözelti 10 mg pegvisomant içerir.

(Pegvisomant, rekombinant DNA teknolojisiyle *Escherichia coli* kullanılarak üretilmiş bir proteindir).

Yardımcı maddeler:

Sodyum Fosfat Dibazik, Susuz 1,04 mg

Sodyum Fosfat, Monobazik (Monohidrat) 0,36 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 80 mg SOMAVERT yükleme dozu subkutan olarak uygulanmalıdır. Bunu takiben 10 mg SOMAVERT 1 ml çözücü içinde seyreltilerek subkutan enjeksiyonlar halinde günlük olarak uygulanmalıdır.

Doz ayarlamalarında serum IGF-I değerleri baz alınmalıdır. Serum IGF-I konsantrasyonları her dört veya altı haftada bir ölçülmelidir ve serum IGF-I konsantrasyonunun yaşa göre

ayarlanmış normal aralık içerisindeki seviyesini ve optimal terapötik yanıtı korumak için uygun doz ayarlamaları 5 mg/gün'lük artışlar ile yapılmalıdır.

SOMAVERT'e başlamadan önce karaciğer enzimlerinin başlangıç seviyelerinin değerlendirilmesi

SOMAVERT'e başlamadan önce hastalar karaciğer testlerinin (LT) [serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), serum toplam bilirubin (TBIL) ve alkalın fosfataz (ALP)] başlangıç seviyeleri açısından değerlendirme geçirmelidirler. Başlangıç LT değerlerine ve SOMAVERT tedavisi sırasında gözlemlenen LT değerleri baz alınarak SOMAVERT tedavisi ile ilgili öneriler için bölüm 4.4 özel kullanım uyarılar ve önlemleri bölümündeki Tablo A'ya bakınız.

Maksimum doz 30 mg/gündür.

Farklı dozaj rejimleri için aşağıdaki formlar mevcuttur:

SOMAVERT 10mg, 15mg ve 20mg.

Uygulama şekli

SOMAVERT subkutan enjeksiyon olarak uygulanmalıdır.
Her seferinde farklı enjeksiyon yeri seçilerek lipohipertrofi önlenebilir.
Ürünün uygulama öncesi sulandırılması ile ilgili talimatlar için 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer/böbrek yetmezliği:

SOMAVERT'in böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

SOMAVERT'in 0 yaşından 17 yaşa kadar olan çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılık

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Büyüme hormonu salgılayan tümörler

Büyüme hormonu salgılayan hipofiz bezi tümörleri bazen genişleyerek ciddi komplikasyonlara (örn. görme alanı ile ilgili bozukluklar) neden olabileceğinden tüm hastaların dikkatli bir şekilde takip edilmesi gereklidir. Eğer tümörlerde genişleme ile ilgili bir kanıt rastlanırsa alternatif prosedürler tavsiye edilebilir.

Serum IGF-1 izlenmesi

SOMAVERT büyüme hormonunun potent bir antagonistidir. Serum büyüme hormonu değerleri artmış olmasına rağmen bu ilacın uygulaması sonucunda büyüme hormonu eksikliği durumu ortaya çıkabilir. Serum IGF-I konsantrasyonları takip edilmeli ve SOMAVERT dozunun ayarlanmasıyla yaşa göre ayarlanmış normal aralıkta tutulmalıdır.

AST/ALT yükselmesi

SOMAVERT'e başlamadan önce hastalar karaciğer testlerinin (LT) [serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), serum toplam bilirubin (TBIL) ve alkalın fosfataz (ALP)] başlangıç seviyeleri açısından değerlendirme geçirmelidirler.

Daha önce somatostatin analogu ile tedavi öyküsü veya ALT ve AST yükselmesi olan hastalarda obstrüktif safra yolu hastalığına dair kanıtlar ekarte edilmelidir. Karaciğer hastalığının bulguları devam ederse SOMAVERT uygulaması sonlandırılmalıdır.

Başlangıç LT değerleri baz alınarak SOMAVERT tedavisine başlanması ve SOMAVERT tedavisi sırasındaki karaciğer testlerinin izlenmesi ile ilgili öneriler için Tablo A'ya bakınız.

Tablo A: Başlangıç LT değerleri baz alınarak SOMAVERT tedavisine başlanması ve SOMAVERT tedavisi sırasındaki karaciğer testlerinin periyodik izlenmesi ile ilgili öneriler

Başlangıç LT Değerleri	Öneriler
Normal	- SOMAVERT ile tedavi edilebilir. - SOMAVERT ile tedavinin ilk 6 ayında serum ALT ve AST konsantrasyonları 4-6 haftalık aralıklarla veya hepatiti düşündürücü semptomlar sergileyen hastalarda herhangi bir zamanda izlenmelidir.
Artmış, fakat $\leq 3 \times \text{ULN}$	SOMAVERT ile tedavi edilebilir; fakat tedavi başlangıcından itibaren en az 1 yıl boyunca LT değerleri aylık olarak izlenmelidir. 1. yıldan sonra takip yıllık olarak devam edilmelidir.
$> 3 \times \text{ULN}$	- Hastanın karaciğer fonksiyon bozukluğunu kapsamlı bir tetkik ile belirlenene kadar SOMAVERT ile tedavi etmeyiniz. - Somatostatin analogları ile tedavi öyküsü olan hastalar başta olmak üzere kolelithiasis veya koledokolithiyazis varlığını tespit ediniz. - Tetkikler baz alınarak tedaviye SOMAVERT ile başlanması değerlendirilmelidir. - Eğer karar tedavi yönünde ise LT değerleri ve klinik semptomlar yakinen takip edilmelidir.

Kısaltmalar: ALT = alanin aminotransferaz; AST = aspartat transaminaz; LT = karaciğer testi; ULN = Normalin üst limiti.

Eğer bir hastada LT artışı gelişirse veya SOMAVERT kullanımı sırasında karaciğer bozukluğu belirti veya bulguları görülürse aşağıdaki hasta yönetimi önerilmektedir (Tablo B).

Tablo B. SOMAVERT tedavisi sırasında anormal karaciğer test sonuçları için klinik öneriler

LT Değerleri ve Klinik Belirti/Bulguları	Öneriler
Artmış, fakat $\leq 3x$ ULN	SOMAVERT ile tedavi edilebilir; fakat artışın devam edip etmediğini belirlemek için LT değerleri aylık olarak izlenmelidir.
$>3x$ ULN fakat $<5x$ ULN (hepatit veya diğer karaciğer hasarı belirti veya bulguları olmadan veya serum TBIL değerinde artış)	- SOMAVERT ile tedavi edilebilir; fakat artışın devam edip etmediğini belirlemek için LT değerleri haftalık olarak izlenmelidir (aşağıya bakınız). - Karaciğer fonksiyon bozukluğu için alternatif nedenleri belirlemek için kapsamlı bir karaciğer tetkiki yapılmalıdır.
En az $5x$ ULN veya serum TBIL artışı ile ilişkili en az $3x$ ULN değerinde transaminaz artışı (hepatit veya diğer karaciğer hasarı belirti veya bulguları olsun yada olmasın)	- Derhal SOMAVERT kullanımını durdurunuz. - Serum değerlerinin normale dönüp dönmediğini ve zamanı belirlemek için bir seri LT'nin de dahil olduğu kapsamlı karaciğer tetkikleri yapınız. - LT değerleri normale dönerse (karaciğer fonksiyon bozukluğunun alternatif bir nedeninin bulunup bulunmadığına bakılmaksızın), sık sık LT takibi yaparak SOMAVERT ile tedavinin yeniden başlatılmasını dikkatli olarak düşününüz.
Hepatit veya diğer karaciğer hasarını işaret eden belirti ve bulgular (örn., sarılık, bilirubinüri, yorgunluk, bulantı, kusma, sağ üst kadranda ağrısı, assit, açıklanamayan ödem, kolaylıkla morarma)	- Hemen kapsamlı bir karaciğer tetkiki gerçekleştiriniz. - Eğer karaciğer hasarı doğrulanmış ise ilaç kullanımı durdurulmalıdır.

Hipoglisemi

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 hipoglisemik ilaçların dozlarının azaltılması gerekebilir (bkz. bölüm 4.5.).

Fertilitenin iyileştirilmesi

Hastanın klinik durumunun iyiye gitmesi ile sonuçlanan IGF-I konsantrasyonundaki düşüşün terapötik faydaları potansiyel olarak kadın hastaların fertilitesinde de iyileşme sağlayabilir (bkz.bölüm 4.6).

Gebelik

Akromegali kontrolü hamilelik sırasında daha iyiye gidebilir. SOMAVERT gebelik döneminde önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.6.). Hamilelik sırasında SOMAVERT kullanılmışsa IGF-I düzeyleri yakından takip edilmelidir. IGF-I seviyelerine göre doz ayarlaması (bkz. bölüm 4.2) yapılması gerekebilir.

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

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari isim ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

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.

SOMAVERT'in insülin duyarlılığı üzerindeki etkilerinden ötürü insülin veya oral hipoglisemik tıbbi ürünleri alan hastalarda bu etkin maddelerin dozunun azaltılması gerekebilir (bkz. bölüm 4.4.).

SOMAVERT'in büyüme hormonu ile belirgin yapısal benzerliğe sahip olması, mevcut ticari büyüme hormonu tavinlerinde çapraz reaksiyon vermesine neden olur.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Veri mevcut değildir.

Karaciğer/böbrek yetmezliği:

Veri mevcut değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hastalara gerektiği takdirde uygun doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilmelidir (bkz. bölüm 4.4.).

Gebelik dönemi

SOMAVERT'in gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda veri mevcuttur.

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.). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

SOMAVERT'in gebelik döneminde ve doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanımı önerilmemektedir.

Hamilelik sırasında SOMAVERT kullanılmışsa IGF-I düzeyleri (özellikle ilk 3 aylık dönemde) yakından takip edilmelidir. Hamilelik döneminde doz ayarlaması yapılması gerekebilir (bkz. bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

SOMAVERT'in anne sütüne geçişi hayvanlar üzerinde incelenmemiştir. SOMAVERT'in 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 göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

SOMAVERT için fertilite ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

Hastanın klinik durumunun iyiye gitmesi ile sonuçlanan IGF-I konsantrasyonundaki düşüşün terapötik faydaları potansiyel olarak kadın hastaların fertilitesinde de iyileşme sağlayabilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanım becerisi ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki liste SOMAVERT klinik çalışmalarında görülen istenmeyen reaksiyonları içermektedir.

Klinik çalışmalarda SOMAVERT ile tedavi edilen hastalarda (n=550), advers reaksiyonların çoğu hafif ila orta şiddettedir, süreleri kısıtlıdır ve tedavinin kesilmesini gerektirmemişlerdir.

Klinik çalışmalarda SOMAVERT ile tedavi edilen akromegali hastalarının yüzde ≥ 10 kadarında ortaya çıkan, en çok bildirilen advers reaksiyonlar baş ağrısı (%25), artralji (%16) ve diyaredir (%13).

Advers reaksiyonlar aşağıdaki kategorilere göre sıralanmaktadır:

Aşağıdaki liste klinik çalışmalarda görülen ve spontan olarak bildirilen istenmeyen etkileri içermekte olup sistem organ sınıfına ve sıklığına göre sınıflandırılmıştır (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)).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Trombositopeni, lökopeni, lökositoz, kanama eğilimi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Hipersensitivite reaksiyonları^b

Bilinmiyor : Anafilaktik reaksiyon^b, anafilaktoid reaksiyon^b

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın : Hiperkolesterolemi, hiperglisemi, hipoglisemi, kilo alma
Yaygın olmayan : Hipertrigliseridemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın : Normal olmayan rüyalar
Yaygın olmayan : Panik atak, kısa dönemli hafıza kaybı, apati, konfüzyon, uyku bozukluğu, libido artışı
Bilinmiyor : Asabiyet

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş ağrısı
Yaygın : Somnolans, tremor, baş dönmesi, hipoestezi
Yaygın olmayan : Narkolepsi, migren, disguzi

Göz hastalıkları

Yaygın : Gözde ağrı
Yaygın olmayan : Astenopi

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 : Dispne
Bilinmiyor : Laringospazm^b

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Diyare
Yaygın : Kusma, konstipasyon, bulantı, abdominal distansiyon, dispepsi, gaz
Yaygın olmayan : Hemoroid, aşırı tükürük sekresyonu, ağız kuruluğu, diş hastalığı

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın : Normal olmayan karaciğer fonksiyon test sonuçları (örneğin transaminaz yüksekliği) (Bölüm 4.4' e bakınız)

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın : Aşırı terleme, kontüzyon, pirürit^b, döküntü^b
Yaygın olmayan : Yüzde ödem, ciltte kuruluk, morarma eğiliminde artma, gece terlemeleri, eritem^b, ürtiker^b
Bilinmiyor : Anjiyoödem^b

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın : Artralji
Yaygın : Miyalji, artrit

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın :Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, (enjeksiyon bölgesi aşırı duyarlılığı dahil), enjeksiyon yerinde morarma ya da kanama, enjeksiyon bölgesi hipertrofisi, (örneğin lipohipertrofi)^a, grip benzeri rahatsızlık, yorgunluk, asteni, pireksi
Yaygın olmayan : İyi hissetmeme, iyileşmede bozukluk, açlık

^a Aşağıda yer alan ilave bilgilere bakınız.

^b Hipersensitivite reaksiyonu ile ilişkili istenmeyen etkiler

Seçilen yan etkilerin tanımı

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarının çoğu lokalize eritem ve sızı ile karakterizedir ve SOMAVERT tedavisine devam edilirken lokal semptomatik tedavi ile kendiliğinden geçmektedir. Lipohipertrofi dahil enjeksiyon bölgesinde hipertrofi oluşumu gözlenmiştir.

SOMAVERT ile tedavi edilen hastaların %16,9’unda düşük titreli izole anti-büyüme hormonu antikorları gelişmiştir. Bu antikorların klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonları da içeren sistemik hipersensitivite reaksiyonları, laringospazm, anjiyoödem, genel cilt reaksiyonları (döküntü, eritem, prurit, ürtiker) pazarlama sonrası kullanımda raporlanmıştır. Bazı hastaların hastaneye yatırılması gerekmiştir. Tekrar uygulamada semptomlar tüm hastalarda tekrar oluşmamıştır.

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

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, periferik ödem, tremor ve kilo alma. Tedavinin kesilmesinden 2 hafta sonra lökositoz ve enjeksiyon yerinde ve ven ponksiyon bölgelerinde orta dereceli kanama gözlenmiştir ve bu etkilerin muhtemelen SOMAVERT ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Aşırı doz olgularında, 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

Etki mekanizması

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.

Farmakodinamik etkiler

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.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Akromegalik hastalar (n=112) plasebo ve pegvisomantın karşılaştırıldığı 12 haftalık, randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışmada tedavi edilmişlerdir. SOMAVERT 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:

Deri altına uygulamayı takiben pegvisomant emilimi uzun ve yavaştır, doruk serum pegvisomant konsantrasyonlarına, genellikle uygulamadan 33 ila 77 saat sonrasına kadar ulaşamaz. Deri altına uygulanan dozun ortalama emilimi intravenöz uygulanan doza göre %57'dir.

Dağılım:

Pegvisomantın görünür dağılım hacmi göreceli olarak küçüktür (7-12 L).

Biyotransformasyon:

Pegvisomant metabolizması çalışılmamıştır.

Eliminasyon:

Çoklu dozları takiben pegvisomantın ortalama toplam vücut sistemik klirensinin, 10 ila 20 mg/gün arasında değişen subkutan dozlar için 28 ml / saat olduğu tahmin edilmektedir. Pegvisomantın renal klirensi göz ardı edilebilir ve toplam vücut klirensinin %1'inden az olarak hesaplanmıştır. Pegvisomant tekli 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 ($\pm$ SD) sırasıyla 8.800 ± 6.300 ng/mL, 13.200 ± 8.000 ng/mL, 15.600 ± 10.300 ng/mL olarak saptanmıştır.

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Sıçan ve maymunlarda tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarına dayanarak 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 çalışmadaki, ortalama plazma konsantrasyonlarına dayanarak insan maruziyetinin üç katına eşit maruziyet düzeylerinde yapılan sıçan karsinogenite çalışmalarında, erkeklerde enjeksiyon bölgelerinde fibrozis ve histiositik inflamasyon ile ilişkili malign fibröz histiositoma gözlemlenmiştir. İnsanlar için bu yanıtın önemi şu an için bilinmemektedir. Enjeksiyon bölgesi tümörlerinin insidansındaki artış büyük olasılıkla iritasyon ve sıçanın tekrarlayan subkutan enjeksiyona karşı geliştirdiği aşırı duyarlılıktan dolayı görülmüştür.

Hamile tavşanlarda 1,3 ve 10 mg/kg/gün SOMAVERT dozları subkutan uygulanarak erken embriyonik gelişim ve embryo- fetal gelişim çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Organogenez sırasında SOMAVERT uygulaması ile ilişkili teratojenik etkilere dair herhangi bir kanıtına rastlanmamıştır. 10 mg/kg/gün dozunda (vücut yüzey alanı baz alınarak hesaplandığında insana uygulanan maksimum terapötik dozun 6 katı) her iki çalışmada da implantasyon sonrası kayıp insidansında artış görülmüştür. Herhangi bir fertilite çalışması yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Toz:

Glisin (E640)

Mannitol (E421)

Sodyum fosfat dibazik susuz (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 için flakon(lar)ı ve çözücü içeren kullanıma hazır enjektör(ler)i ambalajında saklayınız.

Sulandırıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

Enjeksiyonluk su içeren kullanıma hazır şırıngayı 30°C altında veya buzdolabında (2°C – 8°C) saklayınız. Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 mg pegvisomant içeren 30 adet tıpalı (klorobutil kauçuk) Tip I cam flakon ve 1 ml çözücü (enjeksiyonluk su) içeren 30 adet piston tıpalı (bromobutil kauçuk) ve ucu kapaklı (bromobutil kauçuk) kullanıma hazır enjektör (Tip 1 borosilikat cam) ve 30 adet güvenlik iğnesi

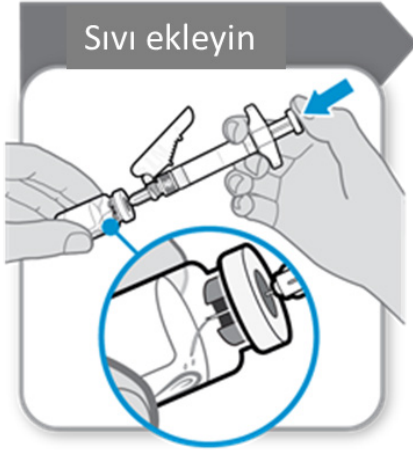
6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Enjeksiyonu uygulamak için kullanılan enjektör ve güvenlik iğnesi ürün ile birlikte sağlanır.

Güvenlik iğnesini yerleştirmeden önce enjektör kapağı kullanıma hazır enjektörden ayrılmalıdır. Bu işlem koparılarak yapılır. Enjektör sızıntıyı önlemek için dik tutulmalıdır ve enjektörün ucunun herhangi bir şeyle temasına izin verilmemelidir.



Toz, 1 mL çözücü kullanılarak sulandırılmalıdır. Enjektörden çözücü eklenirken flakon ve enjektör aşağıdaki diagramda gösterilen bir açı ile tutulmalıdır.



Çözücüü toz flakonuna ekleyiniz. Köpük oluşumu olasılığını engellemek için çözücü flakonun içine yavaşça boşaltılmalıdır. Köpük oluşursa ürün kullanılamaz hale gelir. Yavaş, dairesel bir hareketle tozu nazikçe eritiniz. Hızla çalkalamayınız, çünkü çalkalama etkin maddenin denatürasyonuna neden olabilir.

Sulandırıldıktan sonra, sulandırılmış çözelti dış partiküller (veya herhangi bir yabancı partikül) veya fiziksel görünümde herhangi bir değişiklik açısından görsel olarak uygulamadan önce incelenmelidir. Bunlardan birinin gözlenmesi durumunda, ürün atılmalıdır.

Çözülmüş SOMAVERT'i çekmeden önce enjektör flakona yerleştirilmiş şekildeyken flakonu ters çeviriniz ve aşağıdaki diagramda gösterildiği gibi tıpadaki boşluğun görülebildiğinden emin olunuz.



İğnenin ucu sıvı içinde en alt seviyede olacak şekilde iğneyi aşağı çekiniz. Ürünü flakondan çekmek için yavaşça enjektördeki pistonu geri çekiniz. Enjektörde hava görülürse, baloncukları üste çıkarmak için enjektörün gövdesine hafifçe vurun ve sonrasında nazikçe baloncukları enjektörün dışına itiniz.

Enjektör ve iğneyi atmadan önce iğne koruyucusunu iğnenin üzerinde yerleştirin ve yerine oturduğundan emin olunuz. Enjektör ve iğne bir daha asla kullanılmamalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Muallim Naci Cad. No:55
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: 29.12.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ