

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SIGNIFOR 0.3 mg / 1 ml enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Pasireotid diaspartat 0,375 mg
(0,3 mg Pasireotid serbest baza karşılık gelmektedir)

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit yeteri miktar (pH 4,2)

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Bir ucundan kesilen 1 ml renksiz cam ampul içinde berrak, renksiz bir çözüldür.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Cerrahi müdahalenin bir tedavi seçeneği olmadığı ya da başarısız olduğu, Cushing hastalığı olan erişkin hastaların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Uygulama sıklığı ve süresi:

SIGNIFOR'un önerilen başlangıç dozu, günde iki kere subkutan (s.c.) enjeksiyon yoluyla 0,6 mg'dır.

SIGNIFOR tedavisine başlandıktan iki ay sonra hastalar, klinik fayda açısından değerlendirilmelidir. Üriner serbest kortizol [UFC] düzeylerinde klinik açıdan anlamlı azalmanın olduğu hastalar, fayda elde ettikleri müddetçe SIGNIFOR ile tedavi almaya devam etmelidir. 0,6 mg dozaj hasta tarafından iyi tolere edildiği sürece, tedaviye verilen yanıtı göre dozu 0,9 mg'a yükseltmek düşünülebilir. İki ay tedavi sonrası SIGNIFOR'a yanıt vermeyen hastalar için tedavinin bırakılması düşünülmelidir.

Şüpheli advers reaksiyonların tedavisi, SIGNIFOR dozunun geçici olarak azaltılmasını gerektirebilir. Günde iki kere 0,3 mg'lık adımlarla doz azaltımı önerilmektedir.

Bir SIGNIFOR dozu atlanırsa, bir sonraki enjeksiyon planlandığı saatte uygulanmalıdır. Atlanan bir dozu telafi etmek için çift doz uygulanmamalıdır.

Uygulama şekli:

Subkutan (s.c.) enjeksiyon şeklinde uygulanır. Hastalar, SIGNIFOR'un subkutan yolla nasıl enjekte edileceğine dair hekimden ya da bir sağlık profesyonelinden talimat almalıdır.

Arka arkaya iki enjeksiyon için aynı enjeksiyon bölgesinin kullanılması önerilmemektedir. Enflamasyon ya da iritasyon belirtileri gösteren bölgelerde uygulamadan kaçınılmalıdır. Subkutan enjeksiyon için tercih edilen enjeksiyon bölgeleri, uyluk kemiğinin üst kısmı ve karındır (göbek ve bel çizgisi hariç).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2)

Karaciğer yetmezliği:

Hafif şiddette bozulmuş karaciğer fonksiyonuna (Child-Pugh A) sahip hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta şiddette bozulmuş karaciğer fonksiyonu (Child-Pugh B) olan hastalar için önerilen başlangıç dozu günde iki kere 0,3 mg'dır (bkz. bölüm 5.2). Orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için maksimum önerilen doz günde iki kere 0,6 mg'dır. SIGNIFOR şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

SIGNIFOR'un 18 yaşın altındaki çocuk ve ergen hastalarda güvenliği ve etkililiği ile ilgili veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşından büyük hastalarda SIGNIFOR kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır; fakat yaşlı hastalarda bir doz ayarlamasının gerekli olduğuna işaret eden kanıtlar mevcut değildir (bkz. bölüm 5.2)

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listesi yer alan yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılığı ve,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Glukoz metabolizması**

Pasireotid ile tedavi edilen sağlıklı gönüllüler ve hastalarda sıklıkla kan glukoz düzeylerinde değişiklikler gözlenmiştir. Pasireotid ile yapılan klinik çalışmalara katılanlarda hiperglisemi ve daha seyrek olarak hipoglisemi gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Hiperglisemi derecesinin, prediyabetik durumlar ya da tanı almış diyabeti olan hastalarda daha yüksek olduğu görülmektedir. Pivot çalışma sırasında HbA1c düzeyleri anlamlı düzeyde yükselmiş ve stabilize olmuş, fakat başlangıç değerlerine geri dönmemiştir (bkz. bölüm 4.8). Günde iki kez 0,9 mg dozu uygulanan hastalarda, hiperglisemi nedeniyle daha fazla çalışmadan ayrılma ve daha yüksek şiddetli advers olaylar bildirme oranı bildirilmiştir.

Hiperglisemi gelişimi, insülin (özellikle doz sonrası dönemde) ve ayrıca inkretin hormonların (yani, glukagon benzeri peptid-1 [GLP-1] ve glukozu bağı insülinotropik polipeptid [GIP]) salgısında azalma ile bağlantılı görünmektedir.

Glisemik durum (açlık plazma glukozu/hemoglobin A_{1c} [AKŞ/HbA_{1c}]), pasireotid ile tedaviye başlanmadan önce değerlendirilmelidir. Tedavi sırasında AKŞ /HbA_{1c} takibinde mevcut kılavuzlar takip edilmelidir. Kan glukozu ve/veya AKŞ değerlendirmelerinin hasta tarafından takibi, ilk iki ila üç ayda haftada bir ve ardından klinik olarak endike olduğu şekilde periyodik olarak ve yine dozda herhangi bir artırmadan sonraki ilk iki ila dört haftada yapılmalıdır. Tedavinin bırakılmasından 4 hafta sonra FGP ve 3 ay sonra HbA_{1c} monitörizasyonu yapılmalıdır.

Eğer SIGNIFOR ile tedavi edilen bir hastada hiperglisemi gelişirse, hiperglisemi tedavisine yönelik bilinen tedavi kılavuzları takip edilerek anti-diyabetik tedavinin başlatılması ya da ayarlanması önerilmektedir. Eğer uygun tıbbi tedaviye rağmen kontrol edilemeyen hiperglisemi devam ederse, SIGNIFOR dozu azaltılmalı ya da tedavi bırakılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

SIGNIFOR kullanan, diyabet öyküsü olan ve olmayan hastalarda pazarlama sonrası ketoasidoz vakaları görülmüştür. Şiddetli metabolik asidoz ile uyumlu belirti ve bulgular görülen hastalar, diyabet geçmişi bakılmaksızın ketoasidoz yönünden değerlendirilmelidir.

Glisemik kontrolü zayıf olan hastalarda (anti-diyabetik tedavi görürken HbA_{1c} değerleri >%8 olarak tanımlanmaktadır), pasireotid tedavisi başlatılmadan önce ve tedavi sırasında diyabet kontrolü ve izlemi yoğunlaştırılmalıdır.

Karaciğer testleri

Pasireotid ile tedavi edilmiş hastalarda, aminotransferazlarda hafif ve geçici yükselmeler yaygın olarak gözlenmiştir. Birkaç vakada ALT'de (alanin aminotransferaz) 3 x normalin üst sınırından (ULN) daha yüksek ve bilirubinde 2 x ULN'den daha yüksek eşzamanlı yükselmeler de gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8). SIGNIFOR ile tedaviden önce ve tedavi sırasında bir, iki, dört, sekiz ve on ikinci haftadan sonra karaciğer fonksiyonunun takibi önerilmektedir. Bundan sonra karaciğer fonksiyonu klinik açıdan gerekli olduğu durumlarda takip edilmelidir.

Transaminaz düzeyleri artan hastalar bulgunun doğrulanması için ikinci bir karaciğer fonksiyonu değerlendirmesi ile takip edilmelidir. Eğer bulgu doğrulanırsa, hastaya, değerler tedavi öncesi düzeylere gerileyene kadar sık sık karaciğer fonksiyonu takibi yapılmalıdır. Hasta sarılık geliştirirse veya klinik açıdan anlamlı karaciğer fonksiyon bozukluğuna işaret eden semptomlar ortaya çıkarsa (AST [aspartat aminotransferaz] ya da ALT'de 5 x ULN ya da daha yüksek sürekli bir artış veya 3 x ULN'den daha yüksek ALT veya AST yükselmeleri 2 x ULN'den daha yüksek bilirubin yükselmeleri ile eşzamanlı meydana gelirse) pasireotid ile tedavi bırakılmalıdır. Pasireotid ile tedavinin bırakılmasını takiben, hastalar durumları düzeline kadar takip edilmelidir. Tedavi yeniden başlatılmamalıdır.

Kardiyovasküler bağlantılı olaylar

Pasireotid kullanımı ile bağlantılı bradikardi bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Kalp hastalığı ve/veya bradikardi için risk faktörleri olan hastalar (örn., klinik açıdan anlamlı bradikardi ya

da akut miyokard infarktüsü öyküsü, yüksek dereceli kalp bloku, konjestif kalp yetmezliği (NYHA Sınıf III ya da IV), stabil olmayan angina, devamlı (sustained) ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon) dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Beta-blokörler, kalsiyum kanal blokörleri ya da elektrolit dengesini kontrol eden ajanlar gibi ilaçlarda doz ayarlaması gerekli olabilir.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan iki çalışmada pasireotidin EKG üzerinde QT aralığını uzattığı gösterilmiştir. Bu uzamanın klinik önemi bilinmemektedir.

Cushing hastalığı olan hastalar üzerinde gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, 201 hastanın ikisinde >500 msn QTcF gözlenmiştir. Bu epizotlar sporadiktir ve klinik sonuç gözlenmeden bir kez meydana gelmiştir. Bu çalışmalarda ya da diğer hasta popülasyonları üzerinde yapılan klinik çalışmalarda torsade de pointes epizotları gözlenmemiştir.

Pasireotid, aşağıdakiler gibi QT uzaması geliştirme için anlamlı risk altında olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır:

- konjenital uzun QT sendromu
- kısa zaman önce meydana gelmiş miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, stabil olmayan angina ya da klinik açıdan anlamlı bradikardi dahil olmak üzere kontrol edilemeyen ya da önemli kalp hastalığı
- QT uzamasına yol açtığı bilinen anti-aritmik tıbbi ürünlerin ya da diğer maddelerin alınması
- hipokalemi ve/veya hipomagnezemi

QTc aralığındaki olası bir etkinin izlenmesi önerilir ve SIGNIFOR ile tedavi başlatılmadan önce, tedavi başladıktan bir hafta sonra ve sonrasında klinik açıdan endike olduğu durumlarda EKG uygulanmalıdır.

Hipokalemi ve/veya hipomagnezemi SIGNIFOR tedavisine başlanmadan önce düzeltilmelidir ve tedavi sırasında periyodik olarak izlenmelidir.

Hipokortizolizm

SIGNIFOR ile tedavi Cushing hastalığında ACTH (adrenokortikotropik hormon) salgısının hızlı bir şekilde baskılanmasına yol açar. Hızlı ve tam ya da tama yakın ACTH baskılanması dolaşımdaki kortizol düzeylerinde bir azalmaya neden olabilir ve geçici hipokortizolizm/hipoadrenalizme yol açabilir.

Dolayısıyla hastaları hipokortizolizm ile bağlantılı işaretler ve semptomlar (örn., güçsüzlük, yorgunluk, anoreksi, mide bulantısı, kusma, hipotansiyon, hiperkalemi, hiponatremi ya da hipoglisemi) açısından takip etmek ve bilgilendirmek gerekmektedir. Belirlenmiş hipokortizolizm durumunda, geçici ekzojen steroid (glukokortikoid) replasman tedavisi ve/veya doz azaltımı ya da SIGNIFOR ile tedavinin kesilmesi gerekli olabilir.

Safra kesesi ve bağlantılı olaylar

Kolelitiyazis (safra kesesi taşı), somatostatin analoglarının uzun süreli kullanımı ile bağlantılı iyi bilinen bir advers ilaç reaksiyonudur ve pasireotid ile yapılan klinik çalışmalarda sıklıkla bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

SIGNIFOR kullanan hastalarda pazarlama sonrası kolanjit vakaları görülmüştür, bu vakaların çoğu, safra taşı komplikasyonu olarak bildirilmiştir. SIGNIFOR tedavisinden önce ve SIGNIFOR tedavisi sırasında 6 ila 12 ay aralıklarla safra kesesinin ultrasonla incelenmesi önerilmektedir. SIGNIFOR ile tedavi edilen hastalarda safra taşlarının varlığı büyük oranda asemptomatiktir; semptomatik taşlar klinik uygulamaya göre tedavi edilmelidir.

Hipofiz hormonları

Pasireotidin farmakolojik aktivitesi somatostatini taklit ettiğinden, ACTH dışındaki hipofiz hormonlarının inhibisyonu da olasıdır. Dolayısıyla, SIGNIFOR ile tedavi başlatılmadan önce ve tedavi sırasında periyodik olarak hipofiz fonksiyonunun (örn., TSH/serbest T₄, GH/IGF-1) takibi yapılmalıdır.

Kadın fertilitesi üzerindeki etki

Cushing hastalığı olan kadın hastalarda serum kortizol düzeylerinin azaltılması veya normalleştirilmesinin terapötik faydaları fertilitayı olasılıkla eski haline getirebilir. Gebe kalma potansiyeline sahip kadın hastalara, Signifor ile tedavi süresince yeterli doğum kontrolü uygulamaları tavsiye edilmelidir (bkz. bölüm 4.6).

Böbrek yetmezliği

Bağlanmamış ilaca maruziyetteki artış sebebiyle SIGNIFOR, şiddetli böbrek yetmezliği ya da son evre böbrek hastalığı olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Pasireotid üzerinde etkilere yol açacak, beklenen farmakokinetik etkileşimler

P-gp inhibitörü verapamilin subkutan pasireotidin farmakokinetiği üzerindeki etkisi sağlıklı gönüllülerde yürütülen bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında test edilmiştir. Pasireotidin farmakokinetiğinde (maruziyet hızı veya boyutu) bir değişiklik gözlenmemiştir.

Diğer tıbbi ürünler üzerinde etkilere yol açacak, beklenen farmakokinetik etkileşimler

Pasireotid siklosporinin bağıl biyoyararlanımını düşürebilir. SIGNIFOR ve siklosporinin eşzamanlı uygulanması, ilacın terapötik düzeylerinin korunması amacıyla siklosporin dozunda bir ayarlamamanın yapılmasını gerektirebilir.

Beklenen farmakodinamik etkileşimler

QT aralığını uzatan tıbbi ürünler:

Sınıf Ia antiaritmikler (örn., kinidin, prokainamid, disopiramid), sınıf III antiaritmikler (örn., amiodaron, dronedaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), belirli antibakteriyeller (intravenöz eritromisin, pentamidin enjeksiyonu, klaritromisin, moksifloksasin), belirli antipsikotikler (örn., klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, tiaprid, amisülpirid, sertindol, metadon), belirli antihistaminikler (örn., terfenadin, astemizol, mizolastin), antimallyaraller (örn., klorokin, halofantrin, lumefantrin), belirli antifungaller (ketokonazol, şampuan içinde olduğu durumlarda hariç) gibi, QT aralığında uzamaya yol açan ürünleri eşzamanlı olarak alan hastalarda pasireotid dikkatle kullanılmalıdır (ayrıca bkz. bölüm 4.4).

Bradikardik tıbbi ürünler:

Pasireotid ile beta blokörler (örn., metoprolol, karteolol, propranolol, sotalol), asetilkolinesteraz inhibitörleri (örn., rivastigmin, fizostigmin), belirli kalsiyum kanal blokörleri (örn., verapamil, diltiazem, bepridil), belirli antiaritmatikler gibi bradikardik tıbbi ürünleri bir arada alan hastalarda, özellikle tedavinin başında olmak üzere, kalp hızının klinik takibi önerilmektedir (ayrıca bkz. bölüm 4.4).

İnsülin ve antidiyabetik tıbbi ürünler:

Pasireotid ile eşzamanlı uygulandığında, insülin ve antidiyabetik tıbbi ürünlerin (örn., metformin, liraglutid, vildagliptin, nateglinid) dozunda ayarlamalar (azaltma veya artırma) gerekli olabilir (ayrıca bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

SIGNIFOR kullanan kadınların tedavi süresince etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilir.

Gebelik dönemi

Pasireotidin gebe kadınlarda kullanımı hakkında sınırlı veri mevcuttur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesine işaret etmiştir (bkz. bölüm 5.3). Pasireotidin gebelik süresince ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan ve doğum kontrolü uygulamayan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

Pasireotidin insanda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlardan elde edilen veriler pasireotidin süte geçtiğini göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). SIGNIFOR bebek emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, dişi üreme parametreleri üzerinde etkiler gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.3). Bu etkilerin insanlar açısından klinik ilgisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SIGNIFOR'un araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileri yok sayılabilecek derecede azdır. Hastalar, yorgunluk veya başağrısı hissetmeleri durumunda, araç ve makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Faz II ve Faz III çalışmalarda toplam 201 Cushing hastalığı olan hasta SIGNIFOR almıştır. SIGNIFOR'un güvenlilik profili, hipokortizolizm oluşumu ve hiperglisemi derecesi dışında somatostatin analog sınıfı ile tutarlıdır.

Aşağıda tarif edilmiş olan veriler, bir Faz III çalışmada, 162 Cushing hastalığı olan hastanın SIGNIFOR'a maruziyetini yansıtmaktadır. Çalışmaya girişte hastalar günde iki kere (b.i.d.) 0,6 mg ya da 0,9 mg SIGNIFOR dozları alacak şekilde randomize edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 40'tır ve hastaların büyük kısmı kadınlardan oluşmaktadır (%77,8). Hastaların çoğunda (%83,3) persistan ya da nükseden Cushing hastalığı vardır ve her iki tedavi grubunda birkaç hastaya (≤ 5) daha önce hipofiz radyoterapisi uygulanmıştır. Birincil etkililik ve güvenlilik analizinin veri kesme tarihine kadar tedaviye medyan maruziyet 10,37 aydır (0,03 ila 37,8) ve hastaların % 66'sında en az altı aylık maruziyet vardır.

Hastaların %57,4'ünde 1. ve 2. derece ADR (Advers İlaç Reaksiyonu)'ler bildirilmiştir. Hastaların %35,8'inde 3. derece yan etkiler ve hastaların %2,5'inde 4. derece yan etkiler gözlenmiştir. 3. ve 4. derece yan etkiler çoğunlukla hiperglisemi ile ilişkilidir. En yaygın yan etkiler (insidans ≥ 10) şunlardır: ishal, mide bulantısı, abdominal ağrı, kolelitiyazis, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, hiperglisemi, diyabetes mellitus, yorgunluk, glikozile hemoglobin miktarında artış.

Yan etkiler MedDRA primer Sistem Organ Sınıfı'na göre listelenmektedir. Her bir Sistem Organ Sınıfı içinde yan etkiler sıklığa göre sıralanmış ve en sık reaksiyonlar ilk olarak gösterilmiştir. 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 $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Cushing hastalığı olan hastalar üzerinde gerçekleştirilen bir Faz III çalışmadaki ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen advers ilaç reaksiyonları aşağıda belirtilmektedir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi

Endokrin hastalıkları

Yaygın: Adrenal yetmezlik

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperglisemi, diyabetes mellitus

Yaygın: İştah azalması, tip 2 diyabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı

Bilinmiyor: Diyabetik ketoasidoz

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Sinüs bradikardisi, QT uzaması

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: İshal, abdominal ağrı, mide bulantısı
Yaygın: Kusma, üst abdominal ağrı

Hepato-bilier hastalıklar

Çok yaygın: Kolelitiyazis
Yaygın: Kolesistit*, kolestaz

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Alopesi, prurit

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji, artralji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin rahatsızlıklar

Çok yaygın: Enjeksiyon yeri reaksiyonu, yorgunluk

Araştırmalar

Çok yaygın: Glikozile hemoglobinde artış
Yaygın: Gama-glutamilttransferazda artış, alanin aminotransferazda artış, artmış aspartat aminotransferaz, lipazda artış, kan glukozunda artış, kan amilazda artış, protrombin zamanında uzama

* Kolesistit akut kolesistiti içerir.

İstenmeyen etkilerden bazılarına ilişkin açıklama

Glukoz metabolizması bozuklukları:

Yüksek glukoz seviyeleri, Cushing hastalığı olan hastalar üzerinde gerçekleştirilen Faz III çalışmada en sık bildirilen 3. derece laboratuvar anormalligidir (hastaların %23,2'si). Pre diyabetik ya da diyabetik hastalarla karşılaştırıldığında, çalışmaya girişte normal glisemisi olan hastalarda ortalama HbA1c artışları daha az belirgindir (Tablo 1).

Tablo 1 Çalışmaya girişteki glisemik duruma göre 6. ayda ortalama HbA1c'deki değişiklikler

| Çalışmaya girişte glisemik durum (n = hastaların toplam sayısı) | 600 µg b.i.d. | | 900 µg b.i.d. | |
|--|---------------|-------|---------------|-------|
| | Başlangıç | 6. ay | Başlangıç | 6. ay |
| Normoglisemik hastalar (n = 62) | 5,29 | 6,50 | 5,22 | 6,75 |
| Pre diyabetik hastalar (n = 38) | 5,77 | 7,45 | 5,71 | 7,13 |
| Diyabetik hastalar (n = 54) | 6,50 | 7,95 | 6,42 | 8,30 |

Ortalama açlık plazma glukoz (FPG) düzeylerinin, yaygın olarak tedavinin ilk ayında artış gösterdiği ve takip eden aylarda azaldığı ve kararlı hale geldiği gözlenmiştir. Açlık plazma glukozu ve HbA1c değerleri genel olarak pasireotidin bırakılmasını takiben 28 günlük dönemde azalmış, fakat başlangıç değerlerinin üzerinde kalmıştır. Uzun vadeli veriler mevcut değildir. Başlangıçta HbA1c değeri \geq %7 olan ya da randomizasyon öncesinde antidiyabetik tıbbi ürünler alan hastalarda, diğer hastalara göre, açlık plazma glukozu ve HbA1c değerlerinde daha yüksek ortalama değişiklikler yönünde bir eğilim olmuştur. Hiperglisemi ve diyabetes mellitus advers reaksiyonları, sırasıyla 5 (%3,1) ve 4 (%2,5) hastada çalışmanın bırakılmasına neden olmuştur. SIGNIFOR'un insani amaçlı ilaca erken erişim programı dahilinde bir ketoz olgusu ve bir ketoasidoz olgusu bildirilmiştir.

SIGNIFOR ile tedavi edilmiş hastalarda kan glukoz düzeylerinin takip edilmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4).

Gastrointestinal bozukluklar:

Diğer somatostatin analoglarıyla olduğu gibi, SIGNIFOR kullanımıyla bağlantılı olarak sık sık gastrointestinal bozukluklar bildirilmiştir. Bu olaylar genellikle düşük derecedir, girişim gerektirmez ve tedavinin sürdürülmesi neticesinde iyileşmiştir.

Enjeksiyon yeri reaksiyonları:

Cushing hastalığı olan kişilerde yapılan Faz III çalışmaya kaydolmuş hastaların %13,6'sında enjeksiyon yeri reaksiyonları bildirilmiştir. Enjeksiyon yeri reaksiyonları diğer popülasyonlarda yapılan klinik çalışmalarda da bildirilmiştir. En sık bildirilen olaylar lokal ağrı, eritem, hematoma, hemoraji ve prurittir. Bu olaylar kendi kendine ortadan kalkmıştır ve girişim gerekmemiştir.

Karaciğer enzimleri:

Somatostatin analoglarının kullanımı ile birlikte karaciğer enzimlerinde geçici yükselmeler bildirilmiştir; bu durum aynı zamanda pasireotid ile yapılan klinik çalışmalarda da gözlenmiştir. Yükselmeler genellikle asemptomatiktir, düşük derecedir ve tedavinin devam ettirilmesini takiben ortadan kalkmaktadır. Birkaç vakada ALT'de 3 x ULN'den daha yüksek ve bilirubinde 2 x ULN'den daha yüksek eşzamanlı yükselmeler gözlenmiştir. Tüm eşzamanlı yükselme vakaları SIGNIFOR ile tedavi başlatıldıktan sonraki on gün içinde belirlenmiştir. Hastalar klinik sekel olmadan iyileşmiş ve karaciğer fonksiyon testi sonuçları tedavi bırakıldıktan sonra başlangıç düzeylerine dönmüştür.

SIGNIFOR ile tedavi başlatılmadan önce ve tedavi sırasında karaciğer enzimlerinin izlenmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4).

Pankreatik enzimler:

Klinik çalışmalarda pasireotid alan hastalarda lipaz ve amilazda asemptomatik yükselmeler gözlenmiştir. Yükselmeler büyük oranda düşük derecedir ve tedavinin sürdürülmesi neticesinde ortadan kalkmıştır. Pankreatit; kolelitiyazis ve akut pankreatit arasındaki ilişki nedeniyle somatostatin analoglarının kullanımı ile bağlantılı potansiyel bir advers reaksiyondur.

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

Sağlıklı gönüllülerde günde iki kere 2,1 mg'a kadar olan dozlar sağlıklı gönüllüler üzerinde kullanılmış ve en sık gözlenen advers reaksiyon ishal olmuştur.

Doz aşımı durumunda semptomlar ortadan kalkana kadar hastanın klinik durumuna uygun destekleyici tedavinin başlatılması önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Hipofiz ve hipotalamus hormonları ve analogları, somatostatin ve analogları

ATC kodu: H01CB05

Etki mekanizması

Pasireotid yeni bir sikloheksapeptid, enjektabl somatostatin analogudur. Doğal peptid hormonlar somatostatin-14 ve somatostatin-28 (Somatotropin Salım İnhibitör Faktör [SRIF] olarak da bilinmektedir) ve diğer somatostatin analoglar gibi, pasireotid de farmakolojik aktivitesini somatostatin reseptörlerine bağlanarak göstermektedir. Beş insan somatostatin reseptör alt tipi bilinmektedir: hsst 1, 2, 3, 4 ve 5. Bu reseptör alt tiplerinin ekspresyonu normal fizyolojik koşullarda farklı dokularda gerçekleştirilmektedir. Somatostatin analogları hsst reseptörlerine farklı potenslerle bağlanmaktadır (Tablo 2). Pasireotid beş hsst'nin dördüne yüksek afinite ile bağlanmaktadır.

Tablo 2 Somatostatin (SRIF-14), pasireotid, oktreotid ve lanreotidin, beş insan sst reseptör alt tipine (hsst 1-5) bağlanma afiniteleri

| Bileşik | hsst1 | hsst2 | hsst3 | hsst4 | hsst5 |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------|-------------|
| Somatostatin (SRIF-14) | 0,93 ± 0,12 | 0,15 ± 0,02 | 0,56 ± 0,17 | 1,5 ± 0,4 | 0,29 ± 0,04 |
| Pasireotid | 9,3 ± 0,1 | 1,0 ± 0,1 | 1,5 ± 0,3 | >1.000 | 0,16 ± 0,01 |
| Oktreotid | 280 ± 80 | 0,38 ± 0,08 | 7,1 ± 1,4 | >1.000 | 6,3 ± 1,0 |
| Lanreotid | 180 ± 20 | 0,54 ± 0,08 | 14 ± 9 | 230 ± 40 | 17 ± 5 |

Bulgular, nmol/L olarak ifade edilen IC₅₀ değerlerinin ortalama + SEM'sidir.

Farmakodinamik etkiler

Somatostatin reseptörleri özellikle, Cushing hastalığındaki adrenokortikotropik hormonların (ACTH) aşırı salgılandığı nöroendokrin tümörler dahil olmak üzere birçok dokuda eksprese edilmektedir.

In vitro çalışmalarda, Cushing hastalığı olan hastalardan elde edilen kortikotrof tümör hücrelerinin yüksek hsst5 ekspresyonu sergilediği gösterilmiştir; bununla birlikte, diğer reseptör alt tipleri ya eksprese edilmemekte ya da düşük düzeylerde eksprese edilmektedir. Pasireotid ACTH üreten adenomların kortikotroflarında özellikle hsst5 olmak üzere beş hsst'den dördüne bağlanıp, aktive ederek ACTH salgısının inhibisyonuna neden olur.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Persistan ve nükseden Cushing hastalığında ya da cerrahinin endike olmadığı veya cerrahiye reddeden de novo hastalıkta on iki ay süren ve SIGNIFOR'un farklı doz düzeylerinin güvenilirlik ve etkililiğinin değerlendirildiği bir faz III, çok merkezli, randomize çalışma gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya başlangıç UFC (Üriner Serbest Kortizol) düzeyi >1,5 x ULN (normalin üst sınırı) olan 162 hasta kaydedilmiştir; hastalar, 1:1 oranında SIGNIFOR 0,6 mg s.c. b.i.d. ya da 0,9 mg s.c. b.i.d. alacak şekilde randomize edilmiştir. Üç aylık tedaviden sonra, 24 saatlik ortalama UFC değeri ≤ 2 x ULN ve daha düşük ya da başlangıç değerlerine eşit olan hastalar 6. aya kadar randomize dozda körlenmiş tedaviye devam etmiştir. Bu kriterleri sağlamamış olan hastaların körlüğü kaldırılmış ve doz 0,3 mg b.i.d. artırılmıştır. Çalışmadaki ilk 6 aydan sonra hastalar ilave bir 6 aylık açık etiketli tedavi dönemine girmiştir. Eğer 6. ayda yanıt

ulaşılmazsa ya da yanıt açık etiketli tedavi döneminde sürdürülmezse, dozajın 0,3 mg s.c. b.i.d. arttırılmasına izin verilmiştir. Hastalara uygulanan maksimum doz 1,2 mg s.c. b.i.d. olmuştur. Doz, tolerabilite nedeniyle çalışma sırasında herhangi bir zamanda 0,3 mg b.i.d. adımlarla azaltılabilir.

Birincil etkililik sonlanım noktası her bir tedavi kolunda 6 aylık tedaviden sonra ortalama 24 saatlik UFC düzeyleri normale dönmüş ($UFC \leq ULN$) ve bu dönemde (randomize doza göre) bir doz artışı yapılmamış hastaların oranı olarak belirlenmiştir. İkincil sonlanım noktaları, diğerlerinin yanında aşağıdakilerde başlangıca göre değişiklikleri kapsamaktadır: 24 saatlik UFC, plazma ACTH, serum kortizol düzeyleri, Cushing hastalığının klinik işaretleri ve semptomları. Tüm analizler randomize doz gruplarına dayalı olarak gerçekleştirilmiştir.

Başlangıç demografikleri iki randomize doz grubu arasında iyi dengelenmiştir ve hastalık epidemiyolojisi ile tutarlıdır. Hastaların ortalama yaşı yaklaşık olarak 40'tır ve büyük oranda kadınlardan oluşmaktadır (%77,8). Hastaların çoğunda persistan ya da nükseden Cushing hastalığı (%83,3) vardır ve her iki tedavi grubunda birkaç hastaya (≤ 5) daha önce hipofiz radyoterapisi uygulanmıştır.

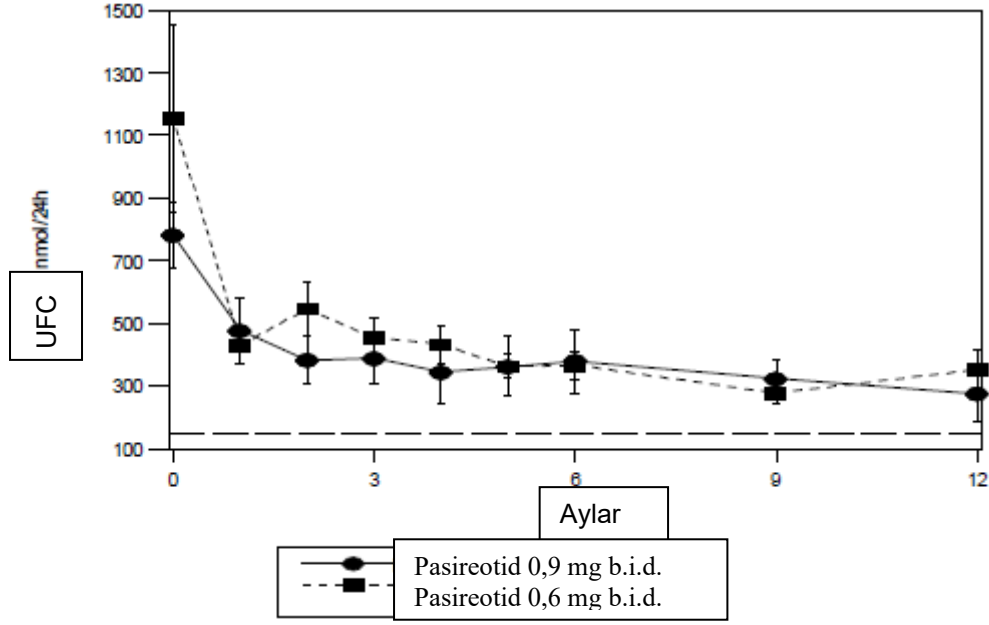
Başlangıç 24 saatlik UFC'nin ortalama değerindeki belirgin farklılıklar dışında iki randomize doz grubu arasında başlangıç özellikleri iyi dengelenmiştir (0,6 mg b.i.d. için 1156 nmol/24 saat ve 0,9 mg b.i.d. grubu için 782 nmol/24 saat); normal aralık 30 ila 145 nmol/24 saat).

Sonuçlar:

6. ayda, pasireotid 0,6 mg b.i.d. ve 0,9 mg b.i.d.'ye randomize edilmiş hastaların %14,6 (%95 GA 7,0 ila 22,3) ve %26,3'ünde (%95 GA 16,6 ila 35,9) ortalama UFC düzeylerinin normale döndüğü gözlenmiştir. Çalışma 0,9 mg b.i.d. grubu için birincil etkililik hedefini sağlamıştır; çünkü %95 GA'nın alt sınırı önceden belirlenmiş %15 sınırından daha yüksektir. 0,9 mg doz kolundaki yanıt, başlangıçta daha düşük ortalama UFC'si olan hastalar için daha yüksek görünmektedir. 6. ayda yanıt verenlerin büyük kısmı (%55,6) 12. ayda da yanıt vermiştir. 12. ayda yanıt verme oranı 6. aydaki orana benzerdir; 0,6 mg b.i.d. ve 0,9 mg b.i.d.'de sırasıyla %13,4 ve %25,0.

Destekleyici bir etkililik analizi gerçekleştirilmiş ve hastalar, 3. aydaki yukarı titrasyondan bağımsız olarak 3 yanıt kategorisi altında sınıflandırılmıştır: tam kontrol altında ($UFC \leq 1,0 \times ULN$), kısmen kontrol altında ($UFC > 1,0 \times ULN$; fakat başlangıca kıyasla UFC'de ≥ 50 azalma) ya da kontrol altında değil (tüm diğer hastalar). 6. ayda tam kontrol altında ve kısmen kontrol altında olarak sınıflandırılan yanıt veren hastaların oranı, tüm randomize hastaların sırasıyla %34 ve %41'ini (sırasıyla 0,6 mg b.i.d. ve 0,9 mg b.i.d.) oluşturmuştur. 1. ve 2. ayda kontrol altında olmayan hastalar 6. ve 12. aylarda da büyük olasılıkla (%90) kontrol altında olmamıştır.

Her iki doz grubunda SIGNIFOR, 1 aylık tedaviden sonra ortalama UFC'de hızlı ve kalıcı bir azalmaya yol açmıştır ve bu durum tedavi süresince sürdürülmüştür (Şekil 1).



Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında 6. ve 12. ayda ortalama ve medyan UFC düzeylerinde genel değişim yüzdesine göre kalıcı azalmaların olduğu gösterilmiştir (Tablo 3). Ayrıca her bir doz grubu için her bir zaman noktasında ortalama serum kortizol ve plazma ACTH düzeylerindeki azalmalar gözlenmiştir.

Tablo 3 Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında 6. ve 12. aylarda randomize doz grubuna göre ortalama ve medyan UFC düzeylerinde yüzde değişim

| | | Pasireotid 0,6 mg b.i.d. % değişim (n) | Pasireotid 0,9 mg b.i.d. % değişim (n) |
|--|--------|---|---|
| UFC'de ortalama değişim (başlangıca göre % değişim) | 6. ay | -27,5* (52) | -48,4 (51) |
| | 12. ay | -41,3 (37) | -54,5 (35) |
| UFC'de medyan değişim (başlangıca göre % değişim) | 6. ay | -47,9 (52) | -47,9 (51) |
| | 12. ay | -67,6 (37) | -62,4 (35) |

* Anlamlı aykırı değerlere sahip bir hastayı kapsamaktadır; bu hastada başlangıca göre ortalama değişim +%542,2'dir.

6. ayda her iki doz grubunda, oturur durumda sistolik ve diyastolik kan basıncı, BMI (beden-kütle indeksi) ve toplam kolesterolde klinik açıdan anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Bu parametrelerdeki genel azalmaların, UFC'si normale dönmüş hastalarda daha yüksek olma eğilimi vardır. 12. ayda da benzer eğilimler gözlenmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim: Sağlıklı gönüllülerde, pasireotid hızlı bir şekilde emilir ve 0,25-0,5 saat içinde pik plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. C_{maks} ve EAA, tek ve çoklu dozları takiben yaklaşık olarak dozla orantılıdır.

İnsanlarda pasireotidin biyoyararlanımını değerlendirmek üzere çalışma yapılmamıştır.

Dağılım: Sağlıklı gönüllülerde pasireotid, yüksek bir görünür dağılım hacmiyle ($V_z/F > 100$ L) yaygın bir şekilde dağılmaktadır. Kan ve plazma arasındaki dağılım konsantrasyondan bağımsızdır ve pasireotidin büyük oranda (%91) plazmada konumlandığına işaret etmektedir. Plazma proteini bağlama oranı orta düzeydedir (%88) ve konsantrasyondan bağımsızdır.

In vitro verilere göre pasireotidin dışa akım taşıyıcısı P-gp'nin bir substratı olduğu görülmektedir; Pasireotid BCRP (meme kanseri direnç proteini), OCT1 (organik katyon taşıyıcısı 1) ya da OATP (organik anyon-taşıyıcı polipeptidler) 1B1, 1B3 ya da 2B1'in substratı değildir. Terapötik doz düzeylerinde pasireotid UGT1A1, OATP, 1B1 ya da 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 ve BSEP inhibitörü değildir.

Biyotransformasyon: Pasireotid metabolik açıdan oldukça stabildir ve *in vitro* veriler pasireotidin CYP450'nin majör enzimlerinden hiçbirisinin substratı, inhibitörü veya indükleyicisi olmadığını göstermiştir. Sağlıklı gönüllülerde pasireotid plazma, idrar ve dışkıda temel olarak değişmemiş formda bulunur.

Eliminasyon: Pasireotid büyük oranda hepatik klerens yoluyla (biliyer atılım) elimine edilmektedir; renal yolun küçük bir katkısı vardır. Bir insan farmakokinetik (ADME) çalışmasında, radyoaktivite dozunun $55,9 \pm 6,63$ 'ü doz uygulamasından sonra ilk 10 gün içinde geri kazanılır; bu değer, radyoaktivitenin dışkıdaki $48,3 \pm 8,16$ 'lık kısmından ve idrardaki $7,63 \pm 2,03$ 'lük kısmından oluşmaktadır.

Sağlıklı gönüllülerde ve Cushing hastalığı olan hastalarda pasireotidin klerensi (CL/F) sırasıyla $\sim 7,6$ litre/saat ve $\sim 3,8$ litre/saat'tir. EAA birikim oranları doğrultusunda, sağlıklı gönüllülerde hesaplanan etkili yarı ömür ($t_{1/2,eff}$) yaklaşık 12 saat bulunmuştur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Cushing hastalığı olan hastalarda pasireotid, günde iki kere 0,3 mg ila 1,2 mg aralığında ~~da~~, doğrusal ve zamandan bağımsız farmakokinetik göstermektedir. Popülasyon farmakokinetiği analizi, Cushing hastalığı olan hastalarda kararlı durumun %90'ına C_{maks} ve EAA bazında sırasıyla yaklaşık 1,5 ve 15 gün sonra ulaştığını düşündürmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Renal klerensin insanlarda pasireotidin eliminasyonuna küçük bir katkısı bulunmaktadır. Böbrek fonksiyonunda bozukluk olan hastalarda 900 µg pasireotidin tek doz subkutan uygulaması ile yürütülen bir klinik çalışmada hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği ya da son evre böbrek hastalığının (SEBH) toplam pasireotid plazma maruziyetine anlamlı bir etkisi olmamıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda bağlanmamış plazma pasireotid maruziyeti (EAA_{inf,u}), gönüllü kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında yükselmiştir (hafif: %33; orta: %25, şiddetli: %99, SEBH: %143).

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Karaciğer fonksiyonu bozulmuş olan (Child-Pugh A, B ve C) gönüllüler üzerinde gerçekleştirilen bir klinik çalışmada, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan gönüllüler (Child-Pugh B ve C) normal karaciğer fonksiyonuna sahip gönüllülerden anlamlı oranda daha yüksek maruziyet sergilemiştir. Eşdeğişken etkisi (yaş, beden-kütle indeksi ve albümin) için düzeltme yapıldıktan sonra kontrol grubu ile karşılaştırıldığında orta ve şiddetli karaciğer

yetmezliği olan gruplarda sırasıyla EAA_{inf} %60 ve %79 artmış, C_{maks} %67 ve %69 artmış ve CL/F %37 ve %44 azalmıştır.

Yaşlı hastalar (65 yaş ve üzeri):

Cushing hastaları üzerinde yapılan bir popülasyon farmakokinetik analizinde yaşın bir eşdeğişken olduğu bulunmuştur. Artan yaşla birlikte toplam vücut klerensinin azaldığı ve farmakokinetik(FK) maruziyetlerinin arttığı görülmüştür. İncelenmiş yaş aralığı olan 18 ila 73 arasında, 12 saatlik bir doz aralığı için kararlı durumda eğri altındaki alanın (EAA_{ss}) 41 yaşındaki tipik bir hastanın %86'sı ila %111'i arasında olduğu öngörülmektedir. Bu değişkenlik orta düzeydedir ve etkinin gözlemlendiği geniş yaş aralığı göz önüne alındığında çok önemli olmadığı düşünölmüştür.

65 yaşın üzerinde Cushing hastalığı olan hastalar ile ilgili veriler sınırlıdır; fakat daha genç hastalarla karşılaştırıldığında güvenilirlik ve etkililikte klinik açıdan anlamlı farklılıklara işaret etmemektedir.

Pediyatrik hastalar:

Pediyatrik hastalarda çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Demografikler:

SIGNIFOR üzerinde yapılan popülasyon farmakokinetik analizleri, ırk ya da cinsiyetin farmakokinetik parametrelerini etkilemediğini göstermektedir.

Beden ağırlığının, Cushing hastalığı olan hastalar üzerinde yapılan popülasyon farmakokinetik analizinde bir eşdeğişken olduğu bulunmuştur. 60-100 kg aralığında EAA_{ss} değerinde artan kilo ile birlikte oluşan düşüşün yaklaşık %27 olacağı öngörülmekte olup bu fark orta düzeylidir ve minör klinik öneme sahiptir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik olmayan güvenilirlik çalışmaları, güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel, üreme ve gelişim üzerindeki toksisiteyi kapsamaktadır. Tekrarlı toksisite çalışmalarında gözlenen bulguların büyük kısmı geri dönüşümlüdür ve pasireotidin farmakolojisine bağlanabilir. Klinik olmayan çalışmalardaki etkiler, yalnızca maksimum insan maruziyetinin yeteri kadar üzerinde olduğu düşünölen maruziyetlerde gözlenmiştir; bu durum elde edilen bulguların klinik kullanım açısından fazla bir öneme sahip olmadığını göstermektedir.

In vitro ve *in vivo* deneylerde pasireotid genotoksik etki göstermemiştir.

Sıçanlarda ve transgenik farelerde gerçekleştirilen karsinojenisite çalışmalarında karsinojenik potansiyel belirlenmemiştir.

Pasireotid, erkek sıçanlarda fertilitiyi etkilememiştir fakat pasireotidin farmakolojisinden de bekleneyeği gibi, dişi sıçanlarda anormal veya asiklik sikluslar ve korpus luteum ve implantasyon yerlerinin sayısında azalma görölmüştür. Sıçanlarda ve tavşanlarda, maternal toksisiteye yol açan dozlarda embriyo toksisitesi görölmüş ancak herhangi bir teratojen potansiyel tespit edilmemiştir. Sıçanlardaki prenatal ve postnatal çalışmada, pasireotid, doğum sancısı ve doğumu etkilememiş ancak pinna ayrılması oluşumunda hafif bir gecikme ve yavrularda beden ağırlığında düşüşe neden olmuştur.

Hayvanlardaki mevcut toksikoloji verileri, pasireotidin süte geçtiğini göstermiştir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Tartarik asit

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

Azot*

* (işlem esnasında uzaklaştırılmaktadır)

6.2 Geçimsizlikler

Diğer ürünlerle geçimlilik verileri mevcut değildir. Enjeksiyonluk pasireotid çözeltisi diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

1 ml'lik, kırarak açılan, renksiz, hidrolitik sınıf I (Ph. Eur., USP) cam ampul

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Recofarma İlaç ve Hammaddeleri San. ve Tic. Ltd. Şti.

Sarıyer / İstanbul

Tel: 0 212 401 91 00

8. RUHSAT NUMARASI:

2021/229

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 13.08.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

13.08.2021