

1. IME ZDRAVILA

SOMAVERT 10 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
SOMAVERT 15 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
SOMAVERT 20 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
SOMAVERT 25 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
SOMAVERT 30 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

SOMAVERT 10 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 10 mg pegvisomanta.

1 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 10 mg pegvisomanta.*

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala zdravila z jakostjo 10 mg vsebuje 0,4 mg natrija.

SOMAVERT 15 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 15 mg pegvisomanta.

1 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 15 mg pegvisomanta.*

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala zdravila z jakostjo 15 mg vsebuje 0,4 mg natrija.

SOMAVERT 20 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 20 mg pegvisomanta.

1 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 20 mg pegvisomanta.*

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala zdravila z jakostjo 20 mg vsebuje 0,4 mg natrija.

SOMAVERT 25 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 25 mg pegvisomanta.

1 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 25 mg pegvisomanta.*

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala zdravila z jakostjo 25 mg vsebuje 0,5 mg natrija.

SOMAVERT 30 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje 30 mg pegvisomanta.

1 ml rekonstituirane raztopine vsebuje 30 mg pegvisomanta.*

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala zdravila z jakostjo 30 mg vsebuje 0,6 mg natrija.

*pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA iz bakterije *Escherichia coli*.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje (prašek za injiciranje)

Prašek je bel do belkast.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje odraslih bolnikov z akromegalijo, ki se na operacijo in/ali obsevanje niso ustrezno odzvali in pri katerih ustrezna farmakoterapija z analogi somatostatina ni normalizirala koncentracije IGF-I oz. takšne farmakoterapije niso prenašali.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem akromegalije.

Odmerjanje

Začetni odmerek 80 mg pegvisomanta je treba aplicirati subkutano pod zdravniškim nadzorom. Potem je treba aplicirati 10 mg zdravila SOMAVERT, rekonstituiranega v 1 ml vehikla, enkrat na dan kot subkutano injekcijo.

Odmerek je treba prilagajati na podlagi vrednosti IGF-I v serumu. Koncentracijo IGF-I v serumu je treba meriti na štiri do šest tednov in odmerek ustrezno prilagajati z zvečevanjem po 5 mg/dan za vzdrževanje koncentracije IGF-I v serumu v normalnem območju za starost ter vzdrževanje optimalnega terapevtskega odziva.

Ocena izhodiščnih ravni jetrnih encimov pred uvedbo zdravljenja z zdravilom SOMAVERT

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom SOMAVERT je treba pri bolnikih oceniti izhodiščne vrednosti jetrnih testov (alanin-aminotransferaza (ALT) v serumu, aspartat-aminotransferaza (AST) v serumu, celokupni bilirubin (TBIL – total bilirubin) v serumu in alkalna fosfataza (ALP – alkaline phosphatase) v serumu). Za priporočila glede uvedbe zdravljenja z zdravilom SOMAVERT na podlagi izhodiščnih vrednosti jetrnih testov in priporočila za spremljanje jetrnih testov med zdravljenjem z zdravilom SOMAVERT glejte preglednico A v poglavju *Posebna opozorila in previdnostni ukrepi* (4.4).

Največji odmerek ne sme preseči 30 mg/dan.

Za različne odmerne sheme so na voljo jakosti SOMAVERT 10 mg, SOMAVERT 15 mg, SOMAVERT 20 mg, SOMAVERT 25 mg in SOMAVERT 30 mg.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila SOMAVERT pri otrocih, starih od 0 do 17 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter ali ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter varnost in učinkovitost zdravila SOMAVERT nista bili dokazani.

Način uporabe

Pegvisomant se daje s subkutano injekcijo.

Za preprečitev lipohipertrofije je treba zdravilo vsak dan injicirati na drugo mesto.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Tumorji, ki izločajo rastni hormon

Ker se hipofizni tumorji, ki izločajo rastni hormon, včasih lahko zvečajo in povzročijo resne zaplete (npr. izpade v vidnem polju), je bistveno, da se vse bolnike skrbno spremlja. Če se odkrijejo znaki zvečanja tumorja, bodo morda potrebni alternativni postopki.

Spremljanje serumske koncentracije IGF-1

Pegvisomant je močan antagonist delovanja ravnega hormona. Uporaba tega zdravila lahko povzroči pomanjkanje ravnega hormona kljub zvišani ravni ravnega hormona v serumu. Spremljati je treba koncentracijo IGF-I v serumu in jo s prilagajanjem odmerka pegvisomanta vzdrževati v normalnem območju za starost.

Zvečanje koncentracije ALT ali AST

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom SOMAVERT je treba pri bolnikih oceniti izhodiščne vrednosti jetrnih testov (alanin-aminotransferaza (ALT) v serumu, aspartat-aminotransferaza (AST) v serumu, celokupni bilirubin (TBIL) v serumu in alkalna fosfataza (ALP) v serumu).

Pri bolnikih z zvečanimi vrednostmi ALT in AST oz. bolnikih, ki so se že zdravili s kakšnim analogom somatostatina, je treba izključiti obstruktivno bolezen biliarnega trakta. Če znaki boleznijeter vztrajajo, je treba uporabo pegvisomanta prekiniti.

Za priporočila glede uvedbe zdravljenja z zdravilom SOMAVERT na podlagi izhodiščnih vrednosti jetrnih testov in priporočila za spremljanje jetrnih testov med zdravljenjem z zdravilom SOMAVERT glejte preglednico A.

Preglednica A: Priporočila za uvedbo zdravljenja z zdravilom SOMAVERT na podlagi izhodiščnih vrednosti jetrnih testov in redno spremljanje jetrnih testov med zdravljenjem z zdravilom SOMAVERT

Izhodiščne vrednosti jetrnih testov	Priporočila
Normalne	<ul style="list-style-type: none">Lahko zdravite z zdravilom SOMAVERT.Prvih 6 mesecev zdravljenja z zdravilom SOMAVERT je treba na 4 do 6 tednov spremljati koncentraciji ALT in AST v serumu. Izmeriti ju je treba tudi kadarkoli se pri bolniku pojavijo simptomi, ki kažejo na hepatitis.
Zvečane, vendar manjše ali enake 3-kratniku ZMN	<ul style="list-style-type: none">Lahko zdravite z zdravilom SOMAVERT, vendar je treba vsaj 1 leto po uvedbi zdravljenja mesečno spremljati jetrne teste ter nato dvakrat letno v naslednjem letu.

Izhodiščne vrednosti jetrnih testov	Priporočila
Večje od 3-kratnika ZMN	<ul style="list-style-type: none"> • Ne zdravite z zdravilom SOMAVERT, dokler s celostnim diagnostičnim pregledom ne ugotovite vzroka motnje delovanja jeter pri bolniku. • Ugotovite, ali je prisotna holelitiaza ali holedoholitiaza, še zlasti pri bolnikih, ki so se v preteklosti že zdravili z analogi somatostatina. • Na podlagi diagnostičnega pregleda razmislite o možnosti uvedbe zdravljenja z zdravilom SOMAVERT. • Če se odločite za zdravljenje, je treba zelo skrbno spremljati jetrne teste in klinične simptome.

Okrajšave: ALT = alanin-aminotransferaza; AST = aspartat-aminotransferaza; ZMN = zgornja meja normale.

Če se pri bolniku med zdravljenjem z zdravilom SOMAVERT pojavijo zvečane vrednosti jetrnih testov ali kakršnikoli drugi znaki ali simptomi motnje delovanja jeter, je bolnika priporočljivo obravnavati, kot sledi v nadaljevanju (preglednica B).

Preglednica B. Klinična priporočila na podlagi nenormalnih vrednosti jetrnih testov med zdravljenjem z zdravilom SOMAVERT

Vrednosti jetrnih testov in klinični znaki/simptomi	Priporočila
Zvečane, vendar manjše ali enake 3-kratniku ZMN	<ul style="list-style-type: none"> • Lahko nadaljujete zdravljenje z zdravilom SOMAVERT. Vendar pa mesečno spremljajte jetrne teste glede nadaljnjih zvečanj.
Večje od 3-kratnika ZMN, vendar manjše od 5-kratnika ZMN (brez znakov/simptomov hepatitisa ali druge poškodbe jeter oz. brez zvečanja vrednosti TBIL v serumu)	<ul style="list-style-type: none"> • Lahko nadaljujete zdravljenje z zdravilom SOMAVERT. Vendar pa tedensko spremljajte jetrne teste glede nadaljnjih zvečanj (glejte spodaj). • Opravite celosten diagnostični pregled jeter, da ugotovite, ali obstaja drug vzrok motnje delovanja jeter.
Vsaj 5-kratnik ZMN oz. zvečanja vrednosti transaminaz za vsaj 3-kratnik ZMN, povezana s kakršnimkoli povečanjem vrednosti TBIL v serumu (z znaki/simptomi hepatitisa ali druge poškodbe jeter ali brez njih)	<ul style="list-style-type: none"> • Takoj prekinite zdravljenje z zdravilom SOMAVERT. • Opravite celosten pregled jeter, vključno s serijskimi jetrnimi testi, da ugotovite, ali in kdaj se ravni v serumu povrnejo na normalne. • Če se jetrni testi normalizirajo (ne glede na to, ali odkrijete drug vzrok motnje delovanja jeter), razmislite o previdni ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom SOMAVERT s pogostim spremljanjem jetrnih testov.
Znaki ali simptomi, ki kažejo na hepatitis ali drugo poškodbo jeter (npr. zlatenica, bilirubinurija, utrujenost, navzea, bruhanje, bolečina v zgornjem desnem kvadrantu, ascites, nepojasnen edem, hitro pojavljanje podplutb)	<ul style="list-style-type: none"> • Takoj opravite celosten diagnostični pregled jeter. • V primeru potrditve poškodbe jeter je treba zdravljenje z zdravilom prekiniti.

Hipoglikemija

Študija pegvisomanta pri diabetikih, zdravljenih z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki, je pokazala veliko tveganje za hipoglikemijo v tej populaciji. Zato utegne biti pri bolnikih z akromegalijo in sladkorno boleznijo potrebno zmanjšanje odmerka insulina ali peroralnih antidiabetikov (glejte poglavje 4.5).

Izboljšana plodnost

Terapevtsko ugodno zmanjšanje koncentracije IGF-I, ki izboljša klinično stanje bolnikov, lahko pri bolnicah potencialno izboljša tudi plodnost (glejte poglavje 4.6).

Nosečnost

Med nosečnostjo lahko pride do boljšega obvladovanja akromegalije. Pegvisomanta ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6). Če pegvisomant uporabljamo med nosečnostjo, je treba skrbno spremljati ravni IGF-I in morda prilagoditi odmerke pegvisomanta (glejte poglavje 4.2) glede na vrednosti IGF-I.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek. Bolnike na dieti z nadzorovanim vnosom natrija lahko obvestite, da je to zdravilo v bistvu 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Razmisliti je treba o nadaljevanju zdravljenja z analogi somatostatina. Uporaba tega zdravila v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje akromegalije ni podrobneje raziskana.

Pri bolnikih, ki prejemajo insulin ali peroralne antidiabetike, utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka teh učinkovin, ker pegvisomant spremeni občutljivost za insulin (glejte poglavje 4.4).

Pegvisomant je po strukturi močno podoben rastnemu hormonu, zato navzkrižno reagira s komercialnimi testi za določanje tega hormona. Koncentracije v serumu so pri terapevtsko učinkovitih odmerkih tega zdravila praviloma od 100- do 1.000-krat večje kot dejanska serumska koncentracija rastnega hormona pri bolnikih z akromegalijo. Komercialni testi za določanje koncentracije rastnega hormona posledično dajejo napačne rezultate in zato se zdravljenja s pegvisomantom ne sme nadzirati ali prilagajati glede na serumsko koncentracijo rastnega hormona, izmerjeno s takšnimi testi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi pegvisomanta pri nosečnicah so omejeni. Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila SOMAVERT ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Če pegvisomant uporabljamo med nosečnostjo, je treba pozorno spremljati ravni IGF-I, posebno med prvim trimestrom. Med nosečnostjo bo morda treba prilagoditi odmerek pegvisomanta (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Izločanje pegvisomanta v materino mleko ni bilo preučeno na živalih. Klinični podatki so preveč omejeni (en sam poročan primer), da bi na njihovi podlagi sklepali o izločanju pegvisomanta v materino mleko pri človeku. Pegvisomanta se zato ne sme uporabljati pri doječih materah. Dojenje se lahko nadaljuje, če se prekine zdravljenje s tem zdravilom: pri tem je treba upoštevati korist zdravljenja s pegvisomantom za mater in korist dojenja za otroka.

Plodnost

Podatkov o vplivu pegvisomanta na plodnost ni na voljo.

Terapevtsko ugodno zmanjšanje koncentracije IGF-I, ki izboljša klinično stanje bolnikov, lahko pri bolnicah potencialno izboljša tudi plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Spodnji seznam vsebuje neželene učinke, zabeležene v kliničnih preskušanih zdravila SOMAVERT.

V kliničnih študijah je bila pri bolnikih, zdravljenih s pegvisomantom (n = 550), večina neželenih učinkov blagih do zmernih, omejenega trajanja in ni zahtevala prekinitve zdravljenja.

Najpogosteje opisani neželeni učinki, ki so se v kliničnih preskušanih pojavili pri $\geq 10\%$ bolnikov z akromegalijo, zdravljenih s pegvisomantom, so bili glavobol (25 %), artralgijska bolečina (16 %) in diareja (13 %).

Preglednica neželenih učinkov

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, ki so bili zabeleženi v kliničnih preskušanih ali so o njih poročali spontano; razvrščeni so po organskih sistemih in pogostnosti.

Neželeni učinki so naštetih po naslednjih skupinah:

Zelo pogosti: $\geq 1/10$

Pogosti: $\geq 1/100$ in $< 1/10$

Občasni: $\geq 1/1.000$ in $< 1/100$

Neznana pogostnost: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ in $< 1/100$)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			trombocitopenija, levkopenija, levkocitoza, hemoragična diateza	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije ^b	anafilaktična reakcija ^b , anafilaktoidna reakcija ^b
Presnovne in prehranske motnje		hiperholesterolemija, hiperglikemija, hipoglikemija, zvečanje telesne mase	hipertrigliceridemija	

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 in < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 in < 1/100)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Psihiatrične motnje		nenormalne sanje	napadi panike, kratkoročna izguba spomina, apatičnost, zmedenost, motnje spanja, zvečanje libida	jeza
Bolezni živčevja	glavobol	somnolenca, tremor, omotica, hipesteziya	narkolepsija, migrena, motnje okušanja	
Očesne bolezni		bolečina v očeh	astenopija	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			Ménièreova bolezen	
Srčne bolezni		periferni edem		
Žilne bolezni		hipertenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja		laringospazem ^b
Bolezni prebavil	diareja	bruhanje, zaprtje, navzea, napihnjenost trebuha, dispepsija, flatulenca	hemoroidi, čezmerno izločanje sline, suha usta, bolezni zob	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		nenormalni testi jetrne funkcije (npr. zvišanje transaminaz) (glejte poglavje 4.4)		
Bolezni kože in podkožja		hiperhidroza, kontuzija, pruritus ^b , izpuščaj ^b	edem obraza, suha koža, nagnjenost k podplutbam, nočno znojenje, eritem ^b , urtikarija ^b	angioedem ^b
Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	mialgija, artritis		
Bolezni sečil		hematurija	proteinurija, poliurija, okvara ledvic	

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ in $< 1/100$)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		reakcija na mestu injiciranja (vključno s preobčutljivostjo na mestu injiciranja), podplutbe ali krvavitev na mestu injiciranja, hipertrofija na mestu injiciranja (npr. lipohipertrofija) ^a , gripi podobna bolezen, utrujenost, astenija, pireksija	nenormalno počutje, slabše celjenje, lakota	

^a glejte »Opis izbranih neželenih učinkov«, spodaj

^b neželeni učinki, povezani s preobčutljivostno reakcijo

Opis izbranih neželenih učinkov

Večina reakcij na mestu injiciranja, opisanih kot lokaliziran eritem in bolečina, je z lokalnim simptomatskim zdravljenjem spontano minila, medtem ko se je zdravljenje s pegvisomantom nadaljevalo. Opažali so pojav hipertrofije (vključno z lipohipertrofijo) na mestu injiciranja.

Pri 16,9 % bolnikov, zdravljenih s pegvisomantom, so ugotovili pojav nizkega titra izoliranih protiteles proti rastnemu hormonu. Klinični pomen teh protiteles ni znan.

V obdobju trženja so poročali o sistemskih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami, laringospazmom, angioedemom, generaliziranimi kožnimi reakcijami (izpuščaj, eritem, pruritus, urtikarija). Pri nekaterih bolnikih je bila potrebna hospitalizacija. Pri ponovni uporabi do vnovičnega pojava simptomov ni prišlo pri vseh bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem pegvisomanta so omejene. Opisan je en primer akutnega prevelikega odmerjanja pri uporabi 80 mg/dan 7 dni; bolnik je bil nekoliko bolj utrujen in je imel suha usta. V tednu po prekinitvi zdravljenja so zabeležili naslednje neželene učinke: nespečnost, večjo utrujenost, periferni edem, tremor in zvečanje telesne mase. Dva tedna po prekinitvi zdravljenja so

opazili levkocitozo in zmerno krvavitev z injekcijskih in venepunkcijskih mest; ocenili so, da so te spremembe lahko povezane s pegvisomantom.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabo pegvisomanta prekiniti in se ga ne sme znova uporabiti, dokler se raven IGF-I ne vrne v ali nad normalno območje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi hormoni prednjega režnja hipofize in sorodne učinkovine, oznaka ATC: H01AX01.

Mehanizem delovanja

Pegvisomant je analog človeškega ravnega hormona, genetsko spremenjen tako, da je antagonist receptorja za rasti hormon. Pegvisomant se veže na receptorje za rasti hormon na površini celic, s tem prepreči vezavo ravnega hormona in tako ovira znotrajcelični prenos signalov ravnega hormona. Pegvisomant je zelo selektiven za receptorje za rasti hormon, zato nima navzkrižnih reakcij z drugimi citokinskimi receptorji, vključno s prolaktinom.

Farmakodinamični učinki

Zavrtje delovanja ravnega hormona s pegvisomantom povzroči zmanjšanje koncentracije insulinu podobnega ravnega faktorja I (IGF-I) v serumu, pa tudi drugih serumskih beljakovin, odzivnih na rasti hormon, npr. prostega IGF-I, kislinško labilne podenote IGF-I (ALS) in beljakovine 3, ki veže insulinu podobni rasti faktor (IGFBP-3).

Klinična učinkovitost in varnost

V 12-tedenski randomizirani, dvojno slepi, multicentrični študiji so placebo in pegvisomant primerjali pri 112 bolnikih z akromegalijo. V skupini, ki je prejela pegvisomant, so na vseh poizhodiščnih pregledih ugotavljali od odmerka odvisno, statistično pomembno zmanjšanje povprečnega IGF-I ($p < 0,0001$), prostega IGF-I ($p < 0,05$), IGFBP-3 ($p < 0,05$) in ALS ($p < 0,05$). IGF-I v serumu je bil na koncu študije (12. teden) normalen pri 9,7 % preskušancev, ki so prejeli placebo, med prejemniki pegvisomanta pa pri 38,5 % tistih, ki so ga prejeli 10 mg/dan, pri 75 % tistih, ki so ga prejeli 15 mg/dan, in pri 82 % tistih, ki so ga prejeli 20 mg/dan.

V vseh odmernih skupinah so ugotovili statistično pomembno ($p < 0,05$) razliko izboljšanja celotne ocene simptomov in znakov v primerjavi s placebo.

Kohorto 38 preskušancev z akromegalijo so spremljali v dolgoročni, odprti študiji s titriranjem odmerka vsaj 12 zaporednih mesecev vsakodnevnne uporabe pegvisomanta (povprečje = 55 tednov). Povprečna koncentracija IGF-I se je med uporabo pegvisomanta v tej kohorti znižala z 917 ng/ml na 299 ng/ml; 92 % preskušancev je doseglo normalno koncentracijo IGF-I (tj. koncentracijo v ustreznem območju za starost).

V različnih študijah in tudi v študiji Acrostudy je pegvisomant normaliziral ravni IGF-1 pri velikem odstotku bolnikov (> 70 %) ter pomembno znižal ravni glukoze v plazmi na tešče (FPG – fasting plasma glucose) in ravni insulina v plazmi na tešče (FPI – fasting plasma insulin).

Pegvisomant prav tako izboljša občutljivost na insulin, kar je verjetno posledica zaviranja receptorjev ravnega hormona v tkivih, večinoma jetrih in tudi maščobnem tkivu, ledvicah in skeletnih mišicah, s čimer izniči škodljivi učinek ravnega hormona na insulinsko signaliziranje, lipolizo in glukoneogenezo. Vendar pa mehanizem delovanja vseh teh učinkov ni znan z gotovostjo. Pri bolnikih

z akromegalijo in sladkorno boleznijo utegne biti potrebno zmanjšanje odmerkov insulina ali antidiabetikov (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija pegvisomanta po subkutani aplikaciji je počasna in podaljšana; največja koncentracija pegvisomanta v serumu je praviloma dosežena šele od 33 do 77 ur po uporabi. Povprečni delež absorpcije subkutanega odmerka v primerjavi z intravenskim je 57 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve pegvisomanta je razmeroma majhen (7–12 l).

Biotransformacija

Presnova pegvisomanta ni raziskana.

Izločanje

Ocenjeni povprečni celotni telesni sistemski očistek pegvisomanta po večkratnem odmerjanju je 28 ml/uro pri subkutanih odmerkih od 10 do 20 mg/dan. Ledvični očistek pegvisomanta je zanemarljiv; na njegov račun gre manj kot 1 % celotnega telesnega očistka. Pegvisomant se iz seruma odstranjuje počasi; povprečne ocene razpolovnega časa na splošno so od 74 do 172 ur po posamičnem ali večkratnih odmerkih.

Linearnost/Nelinearnost

Po posamični subkutani uporabi pegvisomanta z naraščajočimi odmerki 10, 15 in 20 mg niso opazili nobene linearnosti. V populacijskih študijah farmakokinetike so v stanju dinamičnega ravnovesja ugotavljali približno linearno farmakokinetiko. Podatki dveh dolgoročnih študij s skupno 145 bolniki, ki so prejeli dnevne odmerke 10, 15 ali 20 mg, kažejo naslednje povprečne koncentracije (\pm SD) pegvisomanta v serumu: približno 8.800 ± 6.300 ng/ml (10 mg), 13.200 ± 8.000 ng/ml (15 mg) in 15.600 ± 10.300 ng/ml (20 mg).

Farmakokinetika pegvisomanta je pri normalnih zdravih prostovoljcih in bolnikih z akromegalijo podobna, vendar imajo težji posamezniki praviloma večji celotni telesni očistek pegvisomanta kot lažji, zato utegnejo potrebovati večje odmerke pegvisomanta.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah in opicah ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Vendar pa sistemska izpostavljenost, ki presega izpostavljenost, doseženo pri bolnikih v terapevtskih odmerkih, zaradi izrazitega farmakološkega odziva pri opicah ni bila raziskana.

V dveh dolgoročnih študijah kancerogenosti pri podganjih samcih so na mestih injiciranja opazili maligni fibrozni histiocitom, povezan s fibrozo in histiocitnim vnetjem. Pri tem je bila raven izpostavljenosti enak trikratni izpostavljenosti pri človeku glede na srednjo koncentracijo v plazmi pri dnevni odmerkih 30 mg. Pomen takšnega odziva za ljudi trenutno ni znan. Zvečana pojavnost tumorjev na mestu injiciranja je bila najverjetneje posledica draženja in velike občutljivosti podgane na ponavljajoče se subkutane injekcije.

Študiji zgodnjega embrionalnega razvoja in embrio-fetalnega razvoja so izvedli na brijih kunčjih samicah, ki so jim dajali pegvisomant v subkutanih odmerkih 1, 3 in 10 mg/kg/dan. Dokazali niso nobenih teratogenih učinkov, ki bi bili povezani z dajanjem pegvisomanta med organogenezo. Pri

odmerku 10 mg/kg/dan (6-kratnik največjega terapevtskega odmerka pri človeku glede na telesno površino) so v obeh študijah opazili povečano število izgub zarodka po implantaciji. Študij plodnosti niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

glicin
manitol (E421)
brezvodni natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat

Vehikel:

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zdravilo je treba uporabiti takoj po rekonstituciji.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Viale s praškom shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Viale shranjujte v njihovi škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Škatle, ki vsebujejo viale s praškom zdravila SOMAVERT lahko shranite pri sobni temperaturi do največ 25 °C za enkratno obdobje do 30 dni. Na škatlo je treba zabeležiti datum izteka roka uporabnosti (največ 30 dni od datuma, ko ste škatlo vzeli iz hladilnika). Viale je treba zaščititi pred svetlobo in jih ne smete dati nazaj v hladilnik. Viale s praškom zdravila SOMAVERT je treba zavreči, če jih ne uporabite v 30 dneh od začetka shranjevanja pri sobni temperaturi oziroma do datuma izteka roka uporabnosti, ki je natisnjen na škatli, kar nastopi prej.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte pri temperaturi do 30 °C ali v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Po rekonstituciji:

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg ali 30 mg pegvisomanta v obliki praška v viali (kremenčevo steklo tipa I) z zamaškom (iz klorobutilne gume) in 1 ml vehikla (voda za injekcije) v napolnjeni injekcijski brizgi (borosilikatno steklo tipa I) z zamaškom (iz bromobutilne gume) in zaporko (iz bromobutilne gume). Barva zaščitne plastične zaporke je specifična za jakost zdravila.

SOMAVERT 10 mg in 15 mg

Velikost pakiranja po 30 vial, napoljenih injekcijskih brizg in igel z varovalom.

SOMAVERT 20 mg, 25 mg in 30 mg

Velikost pakiranja po 1 in 30 vial, napolnjenih injekcijskih brizg in igel z varovalom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

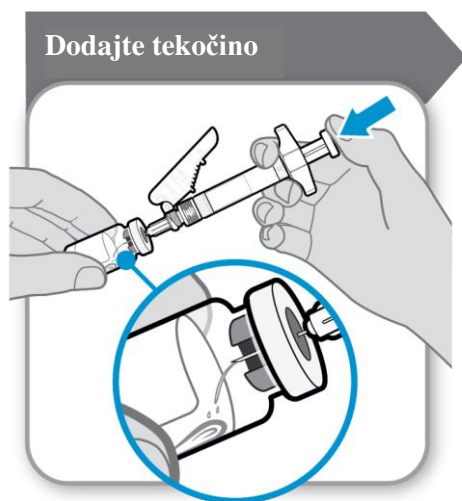
6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilu sta priloženi injekcijska brizga in igla z varovalom, ki se uporabljata za injiciranje zdravila.

Preden pritrdite priloženo iglo z varovalom, morate z napolnjene injekcijske brizge odstraniti pokrovček. Odstranite ga tako, da ga odlomite. Injekcijsko brizgo držite pokonci, da se izognete iztekanju, pri čemer se s konico injekcijske brizge ne dotikajte ničesar.



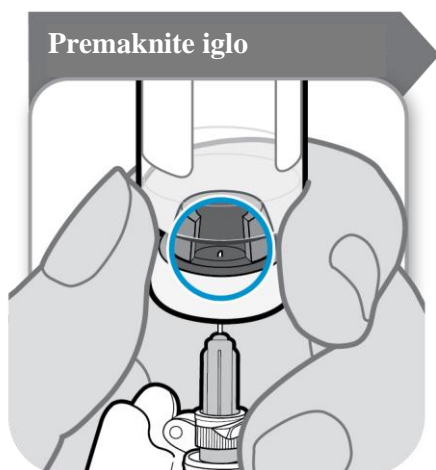
Prašek je treba raztopiti z 1 ml vehikla. Med dodajanjem vehikla iz injekcijske brizge držite vialo in brizgo pod kotom, kot kaže spodnja slika.



V vialo s praškom dodajte vehikel. Vehikel izpraznite v vialo počasi, da se izognete penjenju, ki naredi zdravilo neuporabno. Prašek previdno raztopite s počasnim obračanjem. Ne stresajte močno, ker to lahko povzroči denaturacijo učinkovine.

Po rekonstituciji je treba rekonstituirano raztopino pred uporabo vizualno pregledati, da ne vsebuje tujih delcev oz. se njen fizični izgled ni spremenil. Če opazite kaj od naštetega, zdravilo zavržite.

Preden raztopljeno zdravilo SOMAVERT izvlečete, zasukajte vialo s še vedno vstavljenjo injekcijsko brizgo in se prepričajte, da je prazen prostor v zamašku viden, kot kaže spodnja slika:



Iglo povlecite navzdol tako, da je njena konica na najnižji točki v tekočini. Počasi izvlecite bat in izvlecite zdravilo iz vial. Če so v brizgi mehurčki (zrak), potrkajte po njej, da se dvignejo na gladino, nato pa jih previdno iztisnite nazaj v vialo.

Preden brizgo in iglo zavržete, upognite varovalni nastavek čez iglo, tako da se zaskoči čez iglo. Brizge in igle ne smete ponovno uporabiti.

Samo za enkratno uporabo. Neuporabljenno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/02/240/001 10 mg 30 vial
EU/1/02/240/002 15 mg 30 vial
EU/1/02/240/004 20 mg 1 viala
EU/1/02/240/003 20 mg 30 vial
EU/1/02/240/009 25 mg 1 viala
EU/1/02/240/010 25 mg 30 vial
EU/1/02/240/011 30 mg 1 viala
EU/1/02/240/012 30 mg 30 vial

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. november 2002
Datum zadnjega podaljšanja: 20. september 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. junij 2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.