

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

SOMAVERT 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
SOMAVERT 15 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
SOMAVERT 20 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
SOMAVERT 25 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
SOMAVERT 30 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

SOMAVERT 10 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 10 mg pegvisomanta.

Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 10 mg pegvisomanta.*

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Lijek jačine 10 mg sadrži 0,4 mg natrija po bočici s praškom.

SOMAVERT 15 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 15 mg pegvisomanta.

Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 15 mg pegvisomanta.*

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Lijek jačine 15 mg sadrži 0,4 mg natrija po bočici s praškom.

SOMAVERT 20 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 20 mg pegvisomanta.

Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 20 mg pegvisomanta.*

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Lijek jačine 20 mg sadrži 0,4 mg natrija po bočici s praškom.

SOMAVERT 25 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica sadrži 25 mg pegvisomanta.

Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 25 mg pegvisomanta.*

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Lijek jačine 25 mg sadrži 0,5 mg natrija po bočici s praškom.

SOMAVERT 30 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Jedna bočica adrži 30 mg pegvisomanta.

Nakon rekonstitucije, 1 ml otopine sadrži 30 mg pegvisomanta.*

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Lijek jačine 30 mg sadrži 0,6 mg natrija po bočici s praškom.

*proizvodi se u stanicama bakterije *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju (prašak za injekciju).

Prašak je bijele do blago bjelkaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje odraslih bolesnika s akromegalijom koji nisu imali odgovarajući odgovor na kirurško liječenje i/ili radioterapiju i u kojih odgovarajuće liječenje analogima somatostatina nije normaliziralo koncentracije IGF-1 ili ga nisu podnosili.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju akromegalije.

Doziranje

Udarna doza od 80 mg pegvisomanta primjenjuje se supkutano pod liječničkim nadzorom. Nakon toga se SOMAVERT 10 mg rekonstituiran u 1 ml otapala primjenjuje jedanput na dan supkutanom injekcijom.

Dozu treba prilagoditi na temelju razine IGF-1 u serumu. Koncentracije IGF-1 u serumu potrebno je mjeriti svakih četiri do šest tjedana i odgovarajuće povećavati dozu za po 5 mg na dan do kako bi se koncentracija IGF-1 u serumu održala unutar normalnog raspona prilagođenog za dob i kako bi se zadržao optimalni terapijski odgovor.

Procjena početnih vrijednosti jetrenih enzima prije početka liječenja lijekom SOMAVERT
Prije početka primjene lijeka SOMAVERT potrebno je procijeniti početne vrijednosti testova jetrene funkcije bolesnika [alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) u serumu, ukupnog bilirubina u serumu i alkalne fosfataze]. Za preporuke o početku liječenja lijekom SOMAVERT na temelju početnih vrijednosti testova jetrene funkcije i preporuke za praćenje testova jetrene funkcije tijekom liječenja lijekom SOMAVERT, vidjeti tablicu A u dijelu *Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi (4.4)*.

Najviša doza ne smije biti viša od 30 mg na dan.

Za različite režime doziranja dostupne su sljedeće jačine: SOMAVERT 10 mg, SOMAVERT 15 mg, SOMAVERT 20 mg, SOMAVERT 25 mg i SOMAVERT 30 mg.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka SOMAVERT u djece u dobi od 0 do 17 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje jetre ili bubrega

Sigurnost i djelotvornost lijeka SOMAVERT u bolesnika s insuficijencijom bubrega ili jetre nije ustanovljena.

Način primjene

Pegvisomant se treba primijeniti supkutanom injekcijom.

Mjesto injiciranja treba svakodnevno mijenjati kako bi se spriječio nastanak lipohipertrofije.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Tumori koji izlučuju hormon rasta

Budući da se tumori hipofize koji izlučuju hormon rasta mogu ponekad povećati tako da uzrokuju ozbiljne komplikacije (npr. ispade vidnog polja), neophodno je pažljivo pratiti sve bolesnike. Ako se pojave znakovi povećanja tumora, mogu se preporučiti alternativni postupci.

Praćenje IGF-1 u serumu

Pegvisomant je snažni antagonist djelovanja hormona rasta. Primjena ovog lijeka može dovesti do simptoma nedostatka hormona rasta unatoč povišenim vrijednostima hormona rasta u serumu. Potrebno je pratiti koncentracije IGF-1 u serumu i održavati ih unutar normalnog raspona prilagođenog za dob prilagođavanjem doze pegvisomanta.

Povišeni ALT ili AST

Prije početke primjene lijeka SOMAVERT potrebno je procijeniti početne vrijednosti testova jetrene funkcije u bolesnika [ALT-a i AST-a u serumu, ukupnog bilirubina u serumu i alkalne fosfataze]. U bolesnika s povišenim ALT-om i AST-om ili u bolesnika koji su prethodno bili liječeni nekim analogom somatostatina potrebno je isključiti opstruktivnu bolest žučnog trakta. U slučaju perzistiranja znakova bolesti jetre primjenu pegvisomanta treba prekinuti. Za preporuke o početku liječenja lijekom SOMAVERT na temelju početnih vrijednosti testova jetrene funkcije i preporuke za praćenje testova jetrene funkcije tijekom liječenja lijekom SOMAVERT, vidjeti tablicu A.

Tablica A: Preporuke za početak liječenja lijekom SOMAVERT temeljene na početnim vrijednostima testova jetrene funkcije i preporuke za periodičko praćenje testova jetrene funkcije tijekom liječenja lijekom SOMAVERT

Početne vrijednosti testova jetrene funkcije	Preporuke
Normalne	<ul style="list-style-type: none">Moguće je liječenje lijekom SOMAVERT.Potrebno je pratiti serumske koncentracije ALT-a i AST-a u razmacima od 4 do 6 tjedana tijekom prvih 6 mjeseci liječenja lijekom SOMAVERT, odnosno u bilo koje vrijeme u bolesnika sa simptomima koji ukazuju na hepatitis.
Povišene, ali ≤ 3 puta od	<ul style="list-style-type: none">Moguće je liječenje lijekom SOMAVERT. Međutim, nakon početka

GGN	terapije, testove jetrene funkcije potrebno je pratiti svakog mjeseca tijekom najmanje godinu dana, a potom dva puta godišnje tijekom sljedeće godine.
>3 puta od GGN	<ul style="list-style-type: none"> • Ne liječiti lijekom SOMAVERT dok se sveobuhvatnim pregledom ne ustanovi uzrok disfunkcije jetre bolesnika. • Ustanoviti je li prisutna kolelitijaza ili koledokolitijaza, osobito u bolesnika s anamnezom prethodne terapije analogima somatostatina. • Na temelju pregleda razmotriti uvođenje terapije lijekom SOMAVERT. • Ako je donesena odluka da se provede liječenje, potrebno je pomno pratiti testove jetrene funkcije i kliničke simptome.

Kratice: ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; GGN = gornja granica normale.

Ako se u bolesnika pojave povišene vrijednosti testova jetrene funkcije ili bilo koji drugi znakovi ili simptomi disfunkcije jetre dok prima lijek SOMAVERT, preporučuje se liječenje bolesnika kako slijedi u nastavku (tablica B).

Tablica B. Kliničke preporuke na temelju odstupanja u rezultatima testova jetrene funkcije tijekom liječenja lijekom SOMAVERT

Vrijednosti testova jetrene funkcije i klinički znakovi/simptomi	Preporuke
Povišene, ali ≤ 3 puta od GGN	<ul style="list-style-type: none"> • Moguće je nastaviti terapiju lijekom SOMAVERT. Međutim, potrebno je pratiti testove jetrene funkcije svaki mjesec kako bi se ustanovilo dolazi li do daljnjih povećanja.
Povišene >3 puta, ali <5 puta od GGN (bez znakova/simptoma hepatitisa ili drugih oštećenja jetre, odnosno povećanja ukupnog bilirubina u serumu)	<ul style="list-style-type: none"> • Moguće je nastaviti terapiju lijekom SOMAVERT. Međutim, potrebno je pratiti testove jetrene funkcije svaki tjedan kako bi se ustanovilo dolazi li do daljnjih povećanja (vidjeti ispod). • Provesti sveobuhvatni pregled jetre kako bi se otkrilo postoji li neki drugi uzrok disfunkcije jetre.
Povišene najmanje 5 puta od GGN ili transaminaze povišene najmanje 3 puta od GGN, povezano s bilo kojim povećanjem ukupnog bilirubina u serumu (sa znakovima/simptomima hepatitisa ili drugih oštećenja jetre ili bez njih)	<ul style="list-style-type: none"> • Odmah prekinuti s primjenom lijeka SOMAVERT. • Provesti sveobuhvatni pregled jetre, uključujući uzastopne testove jetrene funkcije, kako bi se ustanovilo vraćaju li se serumske razine na normalne vrijednosti i kada se to događa. • Ako se vrijednosti testova jetrene funkcije normaliziraju (bez obzira je li otkriven neki drugi uzrok disfunkcije jetre ili ne), razmotriti ponovno oprezno uvođenje terapije lijekom SOMAVERT uz često praćenje testova jetrene funkcije.
Znakovi ili simptomi koji ukazuju na hepatitis ili druga oštećenja jetre (npr. žutica, bilirubinurija, umor, mučnina, povraćanje, bol u gornjem desnom kvadrantu, ascites, edem koji se ne može objasniti, lako dobivanje modrica)	<ul style="list-style-type: none"> • Odmah provesti sveobuhvatan pregled jetre. • Ako se potvrdi oštećenje jetre, potrebno je prekinuti primjenu lijeka.

Hipoglikemija

Ispitivanje provedeno s pegvisomantom u dijabetičkih bolesnika koji su bili liječeni ili inzulinom ili oralnim hipoglikemijskim lijekovima pokazalo je rizik od hipoglikemije u ovoj populaciji. Stoga može biti potrebno smanjiti doze inzulina ili hipoglikemijskih lijekova akromegaličnim bolesnicima s dijabetesom melitusom (vidjeti dio 4.5).

Poboljšana plodnost

Terapijska korist snižavanja koncentracije IGF-1 što rezultira poboljšanjem bolesnikova kliničkog stanja može potencijalno ujedno poboljšati plodnost bolesnika (vidjeti dio 4.6).

Trudnoća

Kontrola akromegalije može se poboljšati tijekom trudnoće. Ne preporučuje se primjena pegvisomanta tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.6). Ako se pegvisomant primjenjuje tijekom trudnoće, potrebno je pomno pratiti razine IGF-1 te će možda biti potrebno prilagoditi doze pegvisomanta (vidjeti dio 4.2) ovisno o vrijednostima IGF-1.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi. Bolesnici na prehrani sa smanjenim unosom natrija mogu se obavijestiti da ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Potrebno je razmotriti nastavak liječenja analogima somatostatina. Primjena ovog lijeka u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje akromegalije nije opsežno ispitana.

U bolesnika koji primaju inzulin ili oralne hipoglikemike može biti potrebno smanjiti dozu tih djelatnih tvari zbog učinka pegvisomanta na inzulinsku osjetljivost (vidjeti dio 4.4).

Pegvisomant ima značajnu sličnost u strukturi s hormonom rasta, što uzrokuje križnu reakciju pri primjeni komercijalno dostupnih testova za hormon rasta. Budući da su serumske koncentracije terapijski učinkovitih doza ovog lijeka općenito 100 do 1000 puta veće od stvarnih serumskih koncentracija hormona rasta u bolesnika s akromegalijom, izmjerene serumske koncentracije tog hormona bit će lažno prikazane u komercijalno dostupnim testovima hormona rasta. Stoga liječenje pegvisomantom ne treba pratiti niti prilagođavati na temelju serumskih koncentracija hormona rasta iskazanih u tim testovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Količina podataka o primjeni pegvisomanta u trudnica je ograničena. Ispitivanja provedena na životinjama vezana uz reproduktivnu toksičnost su nedostatna (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se primjena lijeka SOMAVERT tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Ako se pegvisomant primjenjuje tijekom trudnoće, potrebno je pomno pratiti razine IGF-1, osobito tijekom prvog tromjesečja. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu pegvisomanta tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Izlučivanje pegvisomanta u mlijeko nije ispitano u životinja. Klinički podaci previše su ograničeni (jedan zabilježeni slučaj) da bi se na temelju njih mogli donijeti zaključci o izlučivanju pegvisomanta u majčino mlijeko u ljudi. Stoga se pegvisomant ne smije primjenjivati u dojilja. Međutim, dojenje se može nastaviti ako se prekine primjena ovog lijeka: kod donošenja te odluke treba razmotriti korist od liječenja pegvisomantom za majku i korist od dojenja za dijete.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o utjecaju pegvisomanta na plodnost.

Terapijska korist snižavanja koncentracije IGF-1 što rezultira poboljšanjem bolesnikova kliničkog stanja može potencijalno ujedno poboljšati plodnost bolesnica.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sljedeći popis sadrži nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima s lijekom SOMAVERT.

U kliničkim je ispitivanjima većina nuspojava u bolesnika liječenih pegvisomantom (n=550) bila blage do umjerene jačine i ograničenog trajanja i nije zahtijevala prekid liječenja.

Najčešće zabilježene nuspojave nastale u $\geq 10\%$ bolesnika s akromegalijom liječenom pegvisomantom tijekom kliničkih ispitivanja bile su glavobolja u 25%, artralgiya u 16% i proljev u 13%.

Tablični popis nuspojava

Na sljedećem se popisu nalaze nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima ili spontano prijavljene, a raspoređene su prema klasama organskih sustava i učestalosti. Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u kurzivu.

Nuspojave su svrstane prema sljedećim kategorijama:

Vrlo često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			trombocitopenija, leukopenija, leukocitoza, hemoragijska dijateza	
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti ^b	anafilaktička reakcija ^b , anafilaktoidna reakcija ^b ,
Poremećaji metabolizma i prehrane		hiperkolesterolemija, hiperglikemija, hipoglikemija, povećanje tjelesne težine	hipertrigliceridemija	
Psihijatrijski poremećaji		neobični snovi	napadaji panike, kratkoročni gubitak	ljutnja

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥ 1/100 i <1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i <1/100)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
			pamćenja, apatija, konfuzija, poremećaj spavanja, povećanje libida	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	somnolencija, tremor, omaglica, hipoesteziya	narkolepsija, migrena, disgeuzija	
Poremećaji oka		bol u oku	astenopija	
Poremećaji uha i labirinta			Meniereova bolest	
Srčani poremećaji		periferni edemi		
Krvožilni poremećaji		hipertenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja		laringospazam ^b
Poremećaji probavnog sustava	proljev	povraćanje, konstipacija, mučnina, distenzija abdomena, dispepsija, flatulencija	hemoroidi, hipersekrecija sline, suha usta, poremećaj zuba	
Poremećaji jetre i žuči		poremećeni testovi funkcije jetre (npr. povišene transaminaze) (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		hiperhidroza, kontuzija, svrbež ^b , osip ^b ,	edem lica, suha koža, povećana sklonost modricama, noćno znojenje, eritem ^b , urtikarija ^b	angioedem ^b ,
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija	mialgija, artritis		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		hematurija	proteinurija, poliurija, oštećenje bubrega	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		reakcija na mjestu primjene injekcije (uključujući	neuobičajeno osjećanje, otežano cijeljenje, glad	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥ 1/100 i <1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i <1/100)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
		preosjetljivost na mjestu primjene injekcije), modrica ili krvarenje na mjestu primjene, hipertrofija na mjestu primjene injekcije (npr. lipohipertrofija) ^a , bolest slična influenci, umor, astenija, pireksija		

^a vidjeti niže Opis odabranih nuspojava

^b nuspojave koje se odnose na reakcije preosjetljivosti

Opis odabranih nuspojava

Većina reakcija na mjestu primjene injekcije poput lokaliziranih eritema i bolnosti spontano se povukla uz lokalno simptomatsko liječenje uz nastavak terapije pegvisomantom. Opažen je nastanak hipertrofije na mjestu primjene injekcije, uključujući lipohipertrofiju.

Stvaranje niskog titra protutijela samo na hormon rasta opažen je u 16,9% bolesnika liječenih pegvisomantom. Klinički značaj ovih protutijela nije poznat.

Kod primjene nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su sistemske reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, laringospazam, angioedem i generalizirane kožne reakcije (osip, eritem, svrbež, urtikarija). Neke je bolesnike bilo potrebno hospitalizirati. Nakon ponovne primjene simptomi se nisu ponovili u svih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

Iskustvo s predoziranje pegvisomantom je ograničeno. U jednom zabilježenom incidentu akutnog predoziranja u kojem se primjenjivala doza od 80 mg na dan tijekom 7 dana, bolesnik je osjetio blago pojačan umor i suhoću usta. U tjednu nakon prekida liječenja zabilježene nuspojave bile su nesаница, pojačan umor, periferni edemi, tremor i porast tjelesne težine. Dva tjedna nakon prekida terapije zabilježena je leukocitoza i umjereno krvarenje iz mjesta punkcije vene i primjene injekcije, koji su se smatrali moguće povezani s pegvisomantom.

U slučaju predoziranja potrebno je prekinuti primjenu pegvisomanta i nastaviti s primjenom tek nakon što se razine IGF-1 vrate unutar ili iznad raspona normalnih vrijednosti.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi hormoni prednjeg režnja hipofize i analozi, ATK oznaka: H01AX01.

Mehanizam djelovanja

Pegvisomant je analog ljudskog hormona rasta koji je genetski modificiran tako da djeluje kao antagonist receptora hormona rasta. Pegvisomant se veže za receptore hormona rasta na površini stanica gdje sprječava vezanje hormona rasta i tako ometa unutarstanični prijenos signala hormona rasta. Pegvisomant je visoko selektivan za receptore hormona rasta i ne ulazi u križne reakcije s drugim citokinskim receptorima, uključujući prolaktinske.

Farmakodinamički učinci

Inhibicija djelovanja hormona rasta pomoću pegvisomanta dovodi do smanjenja koncentracije inzulinu sličnog čimbenika rasta 1 (IGF-1) u serumu, kao i drugih serumskih proteina koji reagiraju na hormon rasta, kao što su slobodni IGF-I, podjedinice IGF-1 osjetljive na kiselinu (ALS) i protein koji veže inzulinu sličan čimbenik rasta 3 (IGFBP-3).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Bolesnici s akromegalijom (n=112) bili su uključeni u randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje u trajanju od 12 tjedana u kojem su se uspoređivali placebo i pegvisomant. Na svim kontrolnim pregledima bolesnika iz skupina koje su primale pegvisomant opažena su statistički značajna, o dozi ovisna sniženja prosječnih vrijednosti IGF-1 ($p < 0,0001$), slobodnog IGF-1 ($p < 0,05$), IGFBP-3 ($p < 0,05$) i ALS ($p < 0,05$). Serumski IGF-1 imao je normalne vrijednosti na kraju ispitivanja (12. tjedan) u 9,7% ispitanika liječenih placebom, 38,5% ispitanika liječenih dozom pegvisomanta od 10 mg na dan, 75% ispitanika liječenih dozom pegvisomanta od 15 mg na dan i 82% ispitanika liječenih dozom pegvisomanta od 20 mg na dan.

Statistički značajne razlike u odnosu na placebo ($p < 0,05$) opažene su u vidu poboljšanja ukupnog broja bodova za simptome i znakove u svim doznim skupinama u usporedbi s placebom.

Kohorta od 38 bolesnika s akromegalijom praćena je u sklopu dugotrajnog otvorenog ispitivanja titracije doze tijekom najmanje 12 uzastopnih mjeseci svakodnevnog doziranja pegvisomanta (prosječno 55 tjedana). Prosječna koncentracija IGF-1 u toj kohorti smanjila se sa 917 ng/ml na 299 ng/ml uz pegvisomant, a u 92% bolesnika postigla se normalna (prilagođena za dob) koncentracija IGF-1.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija pegvisomanta nakon supkutane primjene je polagana i produljena, te se vršne serumske koncentracije pegvisomanta obično ne postižu sve do 33-77 sati nakon primjene. Prosječni opseg apsorpcije supkutane doze bio je 57% u odnosu na intravensku dozu.

Distribucija

Prividni volumen distribucije pegvisomanta relativno je malen (7-12 l).

Biotransformacija

Metabolizam pegvisomanta nije ispitivan.

Eliminacija

Prosječni ukupni tjelesni sistemski klirens pegvisomanta nakon višekratnih doza procijenjen je na 28 ml/h kod supkutane primjene doza od 10 do 20 mg na dan. Bubrežni klirens pegvisomanta je zanemariv i čini manje od 1% ukupnog tjelesnog klirensa. Pegvisomant se sporo eliminira iz seruma, uz uobičajeni prosječni poluvijek eliminacije u rasponu od približno 74 do 172 sata nakon jednokratne ili višekratnih doza.

Linearnost/nelinearnost

Nakon jednokratne supkutane primjene pegvisomanta nije opažena linearnost s povećanjem doza od 10, 15 do 20 mg. Približno linearna farmakokinetika opažena je u stanju dinamičke ravnoteže u ispitivanjima populacijske farmakokinetike. Podaci prikupljeni tijekom dva dugoročna ispitivanja u 145 bolesnika koji su primali dnevne doze od 10 mg, 15 mg odnosno 20 mg pokazali su da su srednje vrijednosti (\pm SD) koncentracije pegvisomanta u serumu bile približno 8800 ± 6300 , 13200 ± 8000 odnosno 15600 ± 10300 ng/ml.

Farmakokinetika pegvisomanta u zdravih dobrovoljaca slična je onoj u bolesnika s akromegalijom, iako pojedinci s većom tjelesnom težinom pokazuju veći ukupni tjelesni klirens pegvisomanta nego oni s manjom tjelesnom težinom pa njima mogu trebati veće doze pegvisomanta.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Temeljem ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i majmunima, neklinički podaci nisu utvrdili nikakve posebne opasnosti za čovjeka. Međutim, zbog izraženog farmakološkog odgovora kod majmuna, nisu istražene sistemske izloženosti više od onih postignutih u bolesnika na terapijskim dozama.

Maligni fibrozni histiocitomi povezani s fibrozom i histiocitoznom upalom opaženi su na mjestima injekcije u mužjaka u ispitivanju karcinogenosti kod štakora pri razinama izloženosti ekvivalentnima trostrukoj izloženosti kod ljudi, temeljeno na prosječnim koncentracijama u plazmi u dvije dugoročne studije pri dnevnoj dozi od 30 mg. Trenutno nije poznata važnost ovog odgovora za ljude. Povećana incidencija tumora na mjestu injekcije najvjerojatnije je bila uzrokovana iritacijom i velikom osjetljivošću štakora na ponovljene supkutane injekcije.

Ispitivanja ranog embrionalnog razvoja i embriofetalnog razvoja provedena su na gravidnim kunićima s pegvisomantom pri supkutanim dozama od 1, 3 i 10 mg/kg/dan. Nema dokaza o teratogenim učincima povezanim s primjenom pegvisomanta tijekom organogeneze. Pri dozi od 10 mg/kg/dan (6 puta više od najviše terapijske doze u ljudi temeljene na tjelesnoj površini) zabilježeno je povećanje gubitka nakon implantacije u oba ispitivanja. Nije provedeno nikakvo ispitivanje plodnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak:
glicin

manitol (E421)
natrijev hidrogenfosfat, bezvodni
natrijev dihidrogenfosfat, hidrat

Otapalo:
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon rekonstitucije, lijek treba odmah primijeniti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočicu(e) s praškom čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Bočicu(e) čuvati u pakiranju(ima) radi zaštite od svjetlosti.

Pakiranje(a) koje(a) sadrži(e) bočicu(e) SOMAVERT praška može(gu) se čuvati na sobnoj temperaturi do najviše 25°C tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana. Datum do kojega se lijek čuva na sobnoj temperaturi treba zapisati na pakiranje (do 30 dana od dana kada je izvađeno iz hladnjaka). Bočica(e) se mora(ju) zaštititi od svjetlosti i ne smije(u) se vraćati u hladnjak. Bočica(e) SOMAVERT praška mora(ju) se baciti ako se ne upotrijebi(e) unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili nakon isteka roka valjanosti otisnutog na pakiranju, što god nastupi ranije.

Napunjenu štrcaljku (otapalo) čuvati ispod 30°C ili u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Nakon rekonstitucije:
Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 mg ili 15 mg ili 20 mg ili 25 mg ili 30 mg pegvisomanta u prašku u bočici (silikatno staklo tipa I) s čepom (klorobutilna guma) i 1 ml otapala (voda za injekcije) u napunjenoj štrcaljki (borosilikatno staklo tipa I) sa čepom klipa (brombutilna guma) i zatvaračem vrha (brombutilna guma). Boja zaštitnog plastičnog zatvarača ovisi o jačini lijeka.

SOMAVERT 10 mg i 15 mg

Veličina pakiranja od 30 bočica, napunjenih štrcaljki i sigurnosnih igala.

SOMAVERT 20 mg, 25 mg i 30 mg

Veličine pakiranja od 1 i 30 bočice(a), napunjene(ih) štrcaljke(i) i sigurnosne(ih) igle (igala)

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

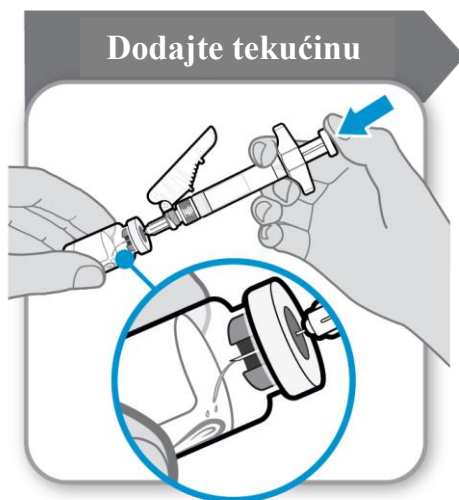
6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Štrcaljka i sigurnosna igla koje se koriste za primjenu injekcije isporučuju se s lijekom.

Prije pričvršćivanja isporučene sigurnosne igle potrebno je skinuti zatvarač štrcaljke s napunjene štrcaljke. To se postiže njegovim odlamanjem. Štrcaljku treba držati u uspravnom položaju kako bi se izbjeglo curenje, a kraj štrcaljke ne smije biti u doticaju ni sa čim.



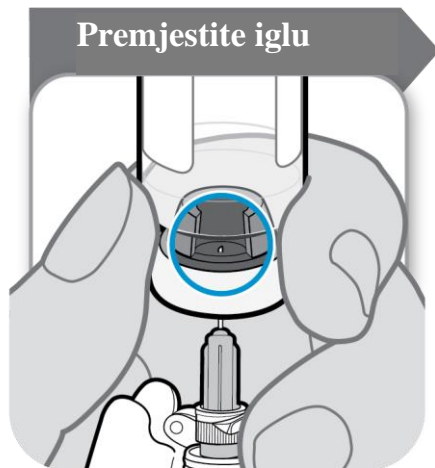
Prašak se mora rekonstituirati s 1 ml otapala. Prilikom dodavanja otapala iz štrcaljke, bočicu i štrcaljku treba držati pod kutom prikazanim na donjoj slici.



Dodajte otapalo u bočicu s praškom. Otapalo treba polako isprazniti u bočicu kako bi se izbjegla mogućnost stvaranja pjene. To bi učinilo lijek neupotrebljivim. Lagano otopite prašak polaganim kružnim pokretima. Nemojte jako tresti, jer bi to moglo izazvati denaturaciju djelatne tvari.

Nakon rekonstitucije, rekonstituiranu otopinu prije primjene treba vizualno pregledati sadrži li strane čestice ili bilo kakvu promjenu u fizičkom izgledu. U slučaju da uočite bilo što od navedenog, bacite lijek.

Prije izvlačenja otopljenog lijeka SOMAVERT, okrenite naopako bočicu sa štrcaljkom još uvijek umetnutom u bočicu i pazite da vidite otvor u čepu kako je to prikazano na donjoj slici:



Povucite iglu prema dolje tako da se vrh igle nalazi na najnižoj točki u tekućini. Polako povucite klip štrcaljke kako biste povukli lijek iz bočice. Ako uočite zrak u štrcaljki, prstom tapkajte po tijelu štrcaljke kako biste potjerali mjehuriće na vrh, a potom lagano istisnite mjehuriće van u bočicu.

Prije zbrinjavanja štrcaljke i igle, presavinite štitnik za iglu preko igle i pazite da klikne na mjestu. Štrcaljka i igla ne smiju se nikada ponovno koristiti.

Samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. studenoga 2002.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. rujna 2007.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01/2021

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.