ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SOMAVERT 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
SOMAVERT 15 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
SOMAVERT 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
SOMAVERT 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
SOMAVERT 30 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

SOMAVERT 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Jedna fiolka zawiera 10 mg pegwisomantu.
Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 10 mg pegwisomantu.*

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Dawka 10 mg produktu leczniczego zawiera 0,4 mg sodu na fiolkę z proszkiem.

SOMAVERT 15 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Jedna fiolka zawiera 15 mg pegwisomantu.
Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 15 mg pegwisomantu.*

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Dawka 15 mg produktu leczniczego zawiera 0,4 mg sodu na fiolkę z proszkiem.

SOMAVERT 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Jedna fiolka zawiera 20 mg pegwisomantu.
Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 20 mg pegwisomantu.*

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Dawka 20 mg produktu leczniczego zawiera 0,4 mg sodu na fiolkę z proszkiem.

SOMAVERT 25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Jedna fiolka zawiera 25 mg pegwisomantu.
Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 25 mg pegwisomantu.*

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Dawka 25 mg produktu leczniczego zawiera 0,5 mg sodu na fiolkę z proszkiem.

SOMAVERT 30 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Jedna fiolka zawiera 30 mg pegwisomantu.
Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 30 mg pegwisomantu.*

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Dawka 30 mg produktu leczniczego zawiera 0,6 mg sodu na fiolkę z proszkiem.

* Wytwarzany w komórkach *Escherichia coli* metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do wstrzykiwań).

Proszek jest koloru białego lub prawie białego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dorosłych pacjentów z akromegalią, u których reakcja na leczenie operacyjne i (lub) radioterapię była niewystarczająca, i u których odpowiednie leczenie analogami somatostatyny nie powodowało normalizacji stężenia IGF-I lub nie tolerowali oni takiej terapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu akromegalii.

Dawkowanie

Początkową, nasycającą dawkę 80 mg pegwisomantu należy podać podskórnie pod nadzorem lekarza. Następnie 10 mg produktu SOMAVERT rozpuszczonego w 1 ml rozpuszczalnika należy podawać raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym.

Dawki należy dostosowywać na podstawie stężenia IGF-I w surowicy. Należy mierzyć stężenia IGF-I w surowicy co 4 do 6 tygodni i odpowiednio zwiększać dawkę o 5 mg/dobę tak, aby utrzymywać stężenia IGF-I w surowicy, w zakresie właściwym dla wieku i uzyskać optymalną odpowiedź terapeutyczną.

Ocena początkowej aktywności enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem stosowania produktu SOMAVERT
Przed rozpoczęciem stosowania produktu SOMAVERT należy u pacjentów oznaczyć początkowe wartości parametrów czynnościowych wątroby [aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) w surowicy, stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy (TBIL) i aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP)]. Zalecenia dotyczące rozpoczęcia stosowania produktu SOMAVERT na podstawie początkowych wartości parametrów wątrobowych i zalecenia dotyczące ich monitorowania w trakcie stosowania produktu SOMAVERT znajdują się w tabeli A w punkcie *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania* (punkt 4.4).

Maksymalna dawka wynosi 30 mg/dobę.

W zależności od schematu dawkowania produktu dostępne są następujące dawki: SOMAVERT 10 mg, SOMAVERT 15 mg, SOMAVERT 20 mg, SOMAVERT 25 mg i SOMAVERT 30 mg.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego SOMAVERT u dzieci w wieku od 0 do 17 lat. Dane nie są dostępne.

Osoby w podeszłym wieku
Modyfikacja dawki nie jest wymagana.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego SOMAVERT u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Sposób podawania

Pegwisomant należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych.

Należy codziennie zmieniać miejsce wstrzyknięcia, aby zapobiec wystąpieniu lipohipertrofii.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Guzy wydzielające hormon wzrostu

Ponieważ guzy przysadki wydzielające hormon wzrostu mogą czasem rozrastać się, wywołując ciężkie powikłania (np. ograniczenie pola widzenia), konieczne jest ścisłe monitorowanie wszystkich pacjentów. Jeśli rozrost guza zostanie potwierdzony, mogą zostać zalecone inne procedury.

Monitorowanie stężenia IGF-I w surowicy

Pegwisomant jest silnym antagonistą hormonu wzrostu. Stosowanie tego produktu leczniczego może spowodować niedobór hormonu wzrostu, mimo że obserwowane stężenia hormonu wzrostu będą podwyższone. Należy monitorować stężenia IGF-I w surowicy i utrzymywać je w zakresie odpowiednim do wieku poprzez dostosowanie dawki pegwisomantu.

Zwiększone wartości AlAT lub AspAT

Przed rozpoczęciem stosowania produktu SOMAVERT należy u pacjentów oznaczyć początkowe wartości parametrów czynnościowych wątroby [aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) w surowicy, stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy (TBIL) i aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP)].
Należy również wykluczyć choroby przebiegające z zastojem żółci u pacjentów ze zwiększonymi wartościami AlAT i AspAT oraz u pacjentów leczonych uprzednio analogami somatostatyny. Jeśli objawy choroby wątroby utrzymują się, należy przerwać podawanie pegwisomantu.
Zalecenia dotyczące rozpoczęcia stosowania produktu SOMAVERT na podstawie początkowych wartości parametrów wątrobowych oraz ich monitorowania w trakcie stosowania produktu SOMAVERT znajdują się w tabeli A.

Tabela A: Zalecenia dotyczące rozpoczęcia stosowania produktu SOMAVERT na podstawie początkowych wartości parametrów wątrobowych i zalecenia dotyczące ich monitorowania w trakcie stosowania produktu SOMAVERT

Początkowe wartości parametrów czynnościowych wątroby	Zalecenia
Prawidłowe	• Można stosować produkt SOMAVERT. • Aktywność AlAT i AspAT w surowicy należy kontrolować co 4–6 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy leczenia produktem SOMAVERT oraz zawsze u pacjentów z objawami sugerującymi zapalenie wątroby.

Początkowe wartości parametrów czynnościowych wątroby	Zalecenia
Zwiększone, lecz nieprzekraczające 3-krotności GGN	• Można stosować produkt SOMAVERT, ale należy jednocześnie kontrolować parametry wątrobowe co miesiąc przez co najmniej rok po rozpoczęciu leczenia, a następnie dwa razy w kolejnym roku.
Zwiększone powyżej 3-krotności GGN	• Nie należy stosować leku SOMAVERT, dopóki w wyniku przeprowadzonej u pacjenta kompleksowej diagnostyki nie zostanie ustalona przyczyna zaburzeń czynności wątroby. • Należy ustalić, czy u pacjenta nie występuje kamica żółciowa lub przewodowa. Dotyczy to szczególnie pacjentów, u których w przeszłości stosowano analogi somatostatyny. • Decyzję dotyczącą rozpoczęcia leczenia pacjenta produktem SOMAVERT należy oprzeć na wynikach przeprowadzonej diagnostyki. • W przypadku podjęcia decyzji o rozpoczęciu leczenia należy pacjenta ściśle monitorować pod kątem parametrów wątrobowych i objawów klinicznych.

Skróty: AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; GGN = górna granica normy.

Jeśli podczas przyjmowania leku SOMAVERT nastąpi zwiększenie wartości parametrów wątrobowych lub wystąpią inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe zaburzenia czynności wątroby, zaleca się poniższe postępowanie (tabela B).

Tabela B. Zalecenia kliniczne w przypadku nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby podczas stosowania produktu SOMAVERT

Wartości parametrów wątrobowych i objawy kliniczne	Zalecenia
Zwiększone, lecz nieprzekraczające 3-krotności GGN	• Można kontynuować leczenie produktem SOMAVERT, ale co miesiąc należy oznaczać parametry wątrobowe, aby sprawdzić, czy nie zachodzi dalszy wzrost ich wartości.
Zwiększone powyżej 3-krotności GGN, ale nieprzekraczające 5-krotności GGN (przy braku objawów przedmiotowych lub podmiotowych zapalenia wątroby lub innego uszkodzenia wątroby oraz zwiększonym stężeniu bilirubiny całkowitej w surowicy)	• Można kontynuować leczenie produktem SOMAVERT, jednak co tydzień należy oznaczać parametry wątrobowe w celu sprawdzenia, czy nie występuje dalszy ich wzrost (patrz poniżej). • Należy przeprowadzić kompleksową diagnostykę wątroby w celu ustalenia, czy istnieje inna przyczyna zaburzeń jej czynności.
Albo zwiększenie do co najmniej 5-krotności GGN, albo zwiększenie aktywności aminotransferaz do co najmniej 3-krotności GGN z towarzyszącym dowolnego stopnia zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy (bez względu na obecność objawów przedmiotowych lub podmiotowych zapalenia wątroby lub innego jej uszkodzenia)	• Należy niezwłocznie przerwać stosowanie produktu SOMAVERT. • Przeprowadzić kompleksową diagnostykę wątroby, w tym seryjne oznaczenie parametrów wątrobowych, aby ustalić, czy i kiedy wartości tych parametrów powrócą do normy. • Jeżeli parametry wątrobowe wrócą do normy (niezależnie od tego, czy wykryto inną przyczynę zaburzeń czynności wątroby), można rozważyć ostrożne wznowienie leczenia produktem SOMAVERT, z częstymi kontrolami tych parametrów.
Objawy przedmiotowe lub podmiotowe sugerujące zapalenie wątroby lub inne jej uszkodzenie (np. żółtaczka, bilirubinuria, zmęczenie, nudności,	• Niezwłocznie przeprowadzić kompleksową diagnostykę wątroby. • W przypadku potwierdzenia uszkodzenia wątroby należy przerwać stosowanie produktu.

wymioty, ból w prawym górnym kwadrancie brzucha, wodobrzusze, obrzęki o nieustalonej etiologii, skłonność do siniaczenia)	

Hipoglikemia

Badanie, w którym stosowano pegwisomant u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi, wykazało zwiększone ryzyko wystąpienia hipoglikemii w tej grupie pacjentów. W takim przypadku może zaistnieć potrzeba zmniejszenia dawek insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących u pacjentów z cukrzycą i z akromegalią (patrz punkt 4.5).

Poprawa płodności

Korzyści terapeutyczne związane z obniżeniem stężenia IGF-I, co z kolei sprzyja poprawie stanu ogólnego pacjentów, mogą również prowadzić do poprawy płodności u pacjentek (patrz punkt 4.6).

Ciąża

Kontrola akromegalii może poprawić się w okresie ciąży. Nie zaleca się stosowania pegwisomantu u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.6). Jeżeli pegwisomant jest stosowany w okresie ciąży, należy ściśle monitorować stężenie IGF-I i może zaistnieć konieczność dostosowania dawki pegwisomantu (patrz punkt 4.2) w oparciu o wartości stężenia IGF-I.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę. Pacjentów będących na diecie sodowej można poinformować, że ten produkt leczniczy jest zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Należy rozważyć zasadność kontynuowania terapii analogami somatostatyny. Nie prowadzono na dużą skalę badań dotyczących stosowania tego produktu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu akromegalii.

W związku z wpływem pegwisomantu na wrażliwość na insulinę, u pacjentów otrzymujących insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące może być konieczne zmniejszenie dawki tych substancji czynnych (patrz punkt 4.4).

Pegwisomant wykazuje duże podobieństwo strukturalne do hormonu wzrostu, może więc reagować krzyżowo w testach służących do oznaczania stężeń hormonu wzrostu dostępnych na rynku. Ze względu na fakt, że stężenia w surowicy terapeutycznie skutecznych dawek tego produktu są ogólnie 100 do 1000 razy większe od stężeń hormonu wzrostu w surowicy pacjentów z akromegalią, pomiary stężenia hormonu wzrostu za pomocą testów komercyjnych w czasie leczenia tym produktem będą dawać wyniki fałszywie dodatnie. Nie należy monitorować ani dostosowywać terapii pegwisomantem na podstawie stężenia hormonu wzrostu oznaczonego za pomocą tych testów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania pegwisomantu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na rozrodczość są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu SOMAVERT w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Jeżeli pegwisomant jest stosowany w okresie ciąży, należy ściśle monitorować stężenie IGF-I, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży. W przypadku stosowania pegwisomantu u kobiet w ciąży może również zaistnieć konieczność dostosowania dawki (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie badano przenikania pegwisomantu do mleka u zwierząt. Dane kliniczne nie są wystarczające (jeden zgłoszony przypadek), żeby móc stwierdzić czy pegwisomant przenika do mleka ludzkiego. Dlatego pegwisomantu nie należy stosować u kobiet karmiących. Można kontynuować karmienie piersią, jeżeli leczenie tym produktem zostanie przerwane: decyzję należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści wynikające z leczenia pegwisomantem kobiety oraz korzyści wynikające z karmienia piersią dziecka.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu pegwisomantu na płodność.

Korzyścią terapeutyczną wynikającą ze zmniejszenia stężenia IGF-I, co skutkuje poprawą stanu klinicznego pacjenta, może również być poprawa płodności u pacjentek.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Poniższa lista obejmuje działania niepożądane opisywane w badaniach klinicznych produktu SOMAVERT.

W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących pegwisomant (n=550) większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu było łagodnych do umiarkowanie nasilonych, ustępujących z czasem i nie wymagających przerwania leczenia.

Do najczęstszych działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych u ≥10% pacjentów z akromegalią leczonych pegwisomantem należały ból głowy 25%, ból stawów 16% i biegunka 13%.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniższa lista zawiera działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych lub raportowane spontanicznie, przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, oraz częstością występowania.

Poniżej wymienione działania niepożądane zostały umieszczone w następujących kategoriach:
Bardzo często: ≥1/10
Często: ≥1/100 do <1/10
Niezbyt często: ≥ 1/1000 do <1/100
Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do <1/100)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			małopłytkowość, leukopenia, leukocytoza, skaza krwotoczna	
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości[b]	reakcja anafilaktyczna[b], reakcja anafilaktoidalna[b]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipoglikemia, zwiększenie masy ciała	hipertrójglicerydemia	
Zaburzenia psychiczne		niezwykłe sny	napady paniki, krótkotrwała utrata pamięci, apatia, splątanie, zaburzenia snu, zwiększenie libido	rozdrażnienie
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	senność, drżenie, zawroty głowy, niedoczulica	narkolepsja, migrena, zaburzenia smaku	
Zaburzenia oka		bolesność gałki ocznej	zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika			choroba Ménière'a	
Zaburzenia serca		obrzęki obwodowe		
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie tętnicze		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność		kurcz krtani[b]
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	wymioty, zaparcia, nudności, uczucie pełności w jamie brzusznej, niestrawność, wzdęcia	guzki krwawnicze odbytu, hipersekrecja gruczołów ślinowych, suchość w jamie ustnej, zaburzenia ze strony zębów	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby (np. zwiększenie transaminaz) (patrz punkt 4.4)		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do <1/100)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		nadmierne pocenie się, kontuzje, świąd[b], wysypka[b]	obrzęk twarzy, sucha skóra, zwiększona skłonność do siniaków, poty nocne, rumień[b], pokrzywka[b]	obrzęk naczynioruchowy[b]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów	bóle mięśni, zapalenie stawów		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		krwiomocz	białkomocz, wielomocz, zaburzenia czynności nerek	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		odczyny miejscowe w miejscu wstrzyknięcia (w tym reakcja nadwrażliwości w miejscu wstrzyknięcia), krwiaki i krwawienia w miejscu wstrzyknięcia, przerost tkanek w miejscu wstrzyknięcia (np.: lipohipertrofia) [a], zespół grypopodobny, zmęczenie, osłabienie, gorączka	zmienione samopoczucie, zaburzenia gojenia, uczucie głodu	

[a] patrz Opis wybranych działań niepożądanych poniżej
[b] działanie niepożądane związane z reakcją nadwrażliwości

Opis wybranych działań niepożądanych

Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia, opisywanych jako ogniskowy rumień lub bolesność ustępowała samoistnie podczas dalszej terapii pegwisomantem, po zastosowaniu miejscowego leczenia objawowego. Obserwowano występowanie przerostu tkanek w miejscu wstrzyknięcia, w tym lipohipertrofię.

U 16,9% pacjentów otrzymujących pegwisomant obserwowano pojawienie się niskich mian przeciwciał przeciwko hormonowi wzrostu. Znaczenie kliniczne pojawienia się tych przeciwciał nie zostało ustalone.

Układowe reakcje nadwrażliwości w tym reakcje anafilaktyczne i (lub) rzekomoanafilaktoidalne, skurcz krtani, obrzęk naczynioruchowy, uogólnione reakcje skórne (wysypka, rumień, świąd, pokrzywka) były raportowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Część pacjentów wymagała hospitalizacji. Po ponownym podaniu produktu leczniczego, u żadnego z pacjentów objawy nie wystąpiły powtórnie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie w zakresie przedawkowania pegwisomantu jest ograniczone. W jedynym zgłoszonym przypadku ostrego przedawkowania, kiedy podawano 80 mg produktu na dobę przez 7 dni, pacjent odczuwał nieznaczny wzrost zmęczenia i uczucie suchości w jamie ustnej. W tygodniu następującym po przerwaniu leczenia obserwowano następujące działania niepożądane: bezsenność, narastające zmęczenie, obrzęki obwodowe, drżenie i przyrost masy ciała. Dwa tygodnie po przerwaniu terapii obserwowano leukocytozę i umiarkowanie nasilone krwawienie w miejscu wkłucia i w miejscach wkłuć dożylnych. Objawy te zostały potraktowane jako prawdopodobnie związane ze stosowaniem pegwisomantu.

W przypadku przedawkowania, podawanie tego produktu należy przerwać aż do momentu, kiedy stężenia IGF-I powrócą do normy lub nieco ponad poziom prawidłowego stężenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi, kod ATC: H01AX01.

Mechanizm działania

Pegwisomant jest analogiem ludzkiego hormonu wzrostu zmodyfikowanym genetycznie w taki sposób, aby działał jak antagonista receptora hormonu wzrostu. Pegwisomant wiąże się z receptorami hormonu wzrostu na powierzchni komórki, blokując wiązanie się hormonu wzrostu z receptorem i zapobiegając przekazaniu sygnału do wnętrza komórki. Pegwisomant jest wysoce selektywny dla receptora GH i nie reaguje krzyżowo z receptorami dla innych cytokin, w tym z receptorem dla prolaktyny.

Działanie farmakodynamiczne

Zahamowanie działania hormonu wzrostu przez pegwisomant prowadzi do obniżenia stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu - I (IGF-I) w surowicy, jak również innych powstających w wyniku stymulacji hormonalnej białek takich jak wolne IGF-I, wrażliwa na działanie kwasu podjednostka IGF-I (ALS) i białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu-3 (IGFBP-3).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W 12-tygodniowym randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, wieloośrodkowym badaniu pacjentów z akromegalią (n =112) podawano placebo i pegwisomant porównując ich działanie. W grupie pacjentów leczonych pegwisomantem, podczas wszystkich wizyt kontrolnych, obserwowano statystycznie istotne, zależne od dawki obniżenie średnich wartości IGF-I ($p<0,0001$), wolnego IGF-I ($p<0,05$), IGFBP-3 ($p<0,05$) i ALS ($p<0,05$). Pod koniec badania (12 tydzień) stężenie IGF-I w surowicy powróciło do normy u 9,7%, 38,5%, 75% i 82% pacjentów odpowiednio w grupach przyjmujących placebo i pegwisomant w dawkach 10 mg/dobę, 15 mg/dobę lub 20 mg/dobę.

Statystycznie istotne różnice względem placebo ($p<0,05$) w zakresie poprawy wyników dotyczących objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby obserwowano po zastosowaniu każdej dawki produktu.

Grupa 38 pacjentów z akromegalią obserwowana była w długoterminowym, otwartym, przebiegającym ze zwiększaniem dawki badaniu, w którym przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy podawano pegwisomant codziennie (średni czas obserwacji – 55 tygodni). Średnie stężenie IGF-I w tej grupie obniżyło się z 917 ng/ml do 299 ng/ml i u 92% pacjentów osiągnęło wartości prawidłowe (w stosunku do wieku).

W różnych badaniach, w tym w badaniu Acrostudy, wykazano, że pegwisomant normalizuje poziom IGF-I u znacznego odsetka pacjentów (> 70%) oraz znacząco zmniejsza poziom glukozy w osoczu na czczo (ang. fasting plasma glucose, FPG) i insuliny w osoczu na czczo (ang. fasting plasma insulin, FPI).

Pegwisomant zwiększa również wrażliwość na insulinę, co prawdopodobnie wynika z blokady receptorów GH w tkankach, głównie w wątrobie, a także w tkance tłuszczowej, nerkach i mięśniach szkieletowych, eliminując w ten sposób szkodliwy wpływ GH na sygnalizację insulinową, lipolizę i glukoneogenezę. Natomiast mechanizm działania wszystkich tych efektów nie jest jednak w pełni znany. U pacjentów z akromegalią i cukrzycą może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawek insuliny lub hipoglikemizujących produktów leczniczych (patrz punkty 4.4 i 4.5).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym pegwisomantu wchłanianie produktu jest powolne i wydłużone, a maksymalne stężenie pegwisomantu w surowicy zostaje osiągnięte dopiero po 33-77 godzinach od podania. Stopień wchłaniania po podaniu podskórnym stanowi średnio 57% odpowiedniej dawki podanej dożylnie.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji pegwisomantu jest względnie mała (7-12 l).

Metabolizm

Nie badano metabolizmu pegwisomantu.

Eliminacja

Średni klirens pegwisomantu po podaniu dawek wielokrotnych został ustalony na 28 ml/godzinę w zakresie dawek 10-20 mg/dobę podanych podskórnie. Klirens nerkowy pegwisomantu jest znikomy i stanowi mniej niż 1% całkowitego klirensu produktu. Pegwisomant jest wolno usuwany z surowicy, a średni okres półtrwania produktu waha się od 74 do 172 godzin po podaniu dawki pojedynczej lub dawek wielokrotnych.

Liniowość lub nieliniowość

Po jednorazowym podaniu podskórnym nie obserwowano zależności liniowej pomiędzy wzrastającymi dawkami pegwisomantu 10 mg, 15 mg lub 20 mg. Farmakokinetykę zbliżoną do liniowej obserwowano w stanie stacjonarnym pośród populacji pacjentów, którzy wzięli udział w badaniach farmakokinetycznych. W dwóch długoterminowych badaniach obejmujących 145 pacjentów, którzy otrzymywali codziennie 10 mg, 15 mg lub 20 mg produktu, średnie stężenia pegwisomantu w surowicy (±SD) wynosiły odpowiednio 8800±6300, 13200±8000 i 15600±10300 ng/ml.

Farmakokinetyka pegwisomantu jest podobna u zdrowych ochotników i u pacjentów z akromegalią, zaobserwowano jednak, że pacjenci z większą masą ciała mają wyższy ogólny klirens pegwisomantu względem pacjentów o mniejszej masie, i mogą wymagać większych dawek pegwisomantu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i małp, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Ponieważ jednak odpowiedź farmakologiczna u małp była wyraźna, nie przeprowadzono badań, w których systemowa ekspozycja na produkt byłaby większa od osiąganej u pacjentów po zastosowaniu dawek terapeutycznych.

W badaniu dotyczącym działania rakotwórczego u samców szczura w miejscach wstrzyknięć obserwowano złośliwe mięsaki histiocytarne włókniste powiązane ze zwłóknieniem i zapaleniem histiocytarnym przy narażeniu trzy razy większym niż narażenie wyznaczone na podstawie średnich stężeń w osoczu u ludzi w dwóch badaniach długoterminowych, w których podawano dawkę dobową wynoszącą 30 mg. Obecnie nie wiadomo, jakie znaczenie dla ludzi ma taka odpowiedź. Zwiększona częstość występowania guzów w miejscach wstrzyknięć była najprawdopodobniej spowodowana podrażnieniem i znacznym stopniem wrażliwości szczura na powtarzane wstrzyknięcia podskórne.

Przeprowadzono badania dotyczące wczesnego rozwoju zarodkowego oraz rozwoju zarodkowo-płodowego u ciężarnych samic królika, którym podawano pegwisomant podskórnie w dawkach 1, 3 i 10 mg/kg mc./dobę. Wyniki tych badań nie wykazały oddziaływania teratogennego związanego z podawaniem pegwisomantu podczas organogenezy. W obu badaniach stwierdzono zwiększoną częstość utraty zarodka po implantacji w przypadku stosowania dawki 10 mg/kg mc./dobę (6-krotność maksymalnej dawki terapeutycznej podawanej ludziom, w przeliczeniu na powierzchnię ciała). Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:
Glicyna
Mannitol (E421)
Disodu wodorofosforan bezwodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny

Rozpuszczalnik:
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po rekonstytucji produkt powinien być natychmiast zużyty.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolkę (fiolki) z proszkiem przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C). Nie zamrażać. Fiolkę (fiolki) przechowywać w pudełku tekturowym (pudełkach tekturowych) w celu ochrony przed światłem.

Pudełka tekturowe zawierające fiolki z proszkiem produktu leczniczego SOMAVERT można przechowywać w temperaturze pokojowej do 25°C przez 30 dni. Termin przydatności do użycia należy zapisać na pudełku tekturowym (do 30 dni od daty wyjęcia z lodówki). Fiolki muszą być chronione przed światłem i nie należy ich ponownie umieszczać w lodówce. Fiolki z proszkiem produktu leczniczego SOMAVERT należy wyrzucić, jeśli nie zostaną zużyte w ciągu 30 dni od daty rozpoczęcia przechowywania ich w temperaturze pokojowej albo po upływie terminu ważności nadrukowanego na pudełku tekturowym, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Ampułkostrzykawkę (ampułkostrzykawki) przechowywać w temperaturze poniżej 30˚C lub w lodówce (2˚C – 8˚C). Nie zamrażać.

Po rekonstytucji:
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 mg lub 15 mg lub 20 mg lub 25 mg lub 30 mg pegwisomantu w postaci proszku w fiolce (ze szkła ołowiowego typu I) z zatyczką (guma chlorobutylowa) i 1 ml rozpuszczalnika (woda do wstrzykiwań) w ampułkostrzykawce (ze szkła borokrzemowego typu I) z ogranicznikiem tłoka (guma bromobutylowa) i nasadką (guma bromobutylowa). Kolor plastikowej osłonki ochronnej jest charakterystyczny dla każdej mocy produktu.

SOMAVERT 10 mg i 15 mg
Opakowanie zawiera 30 fiolek, ampułkostrzykawek i igieł z zabezpieczeniem.

SOMAVERT 20 mg, 25 mg i 30 mg
Opakowania zawierają 1 i 30 fiolek, ampułkostrzykawek i igieł z zabezpieczeniem.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

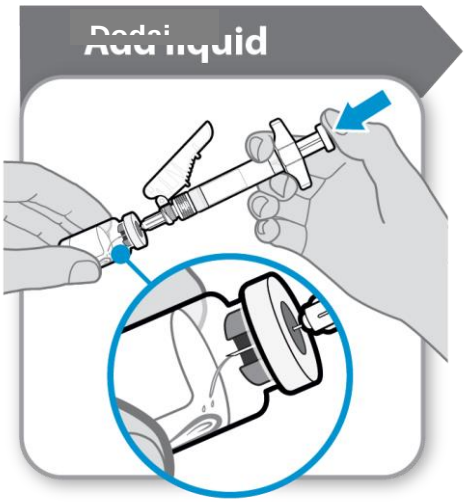
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Do produktu leczniczego dołączone są strzykawka i igła z zabezpieczeniem stosowane do wstrzyknięć.

Przed założeniem dostarczonej igły z zabezpieczeniem należy usunąć nasadkę ochronną z ampułkostrzykawki. Wystarczy ją odłamać. Strzykawkę należy trzymać pionowo, aby uniknąć jakichkolwiek wycieków. Nie wolno dopuścić do kontaktu strzykawki z innymi przedmiotami.



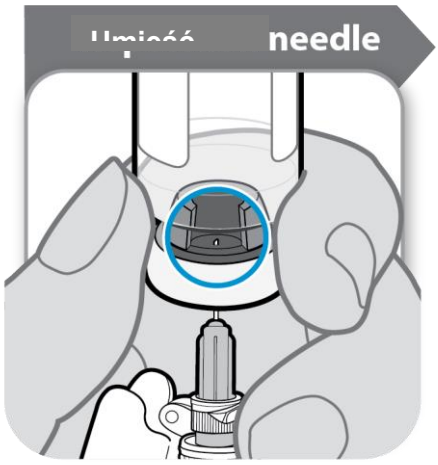
Proszek należy rozpuścić w 1 ml rozpuszczalnika. Podczas dodawania rozpuszczalnika ze strzykawki fiolkę i strzykawkę należy trzymać pod kątem przedstawionym na poniższym rysunku.



Dodać rozpuszczalnik do fiolki z proszkiem. Rozpuszczalnik należy dodawać do fiolki powoli, aby uniknąć wytworzenia się piany, która może spowodować, że lek nie będzie nadawał się do użycia. Delikatnie rozpuścić proszek powolnymi, okrężnymi ruchami. Nie należy mocno wstrząsać, ponieważ może to spowodować wytrącenie substancji czynnej.

Po rekonstytucji produktu leczniczego roztwór należy obejrzeć przed wstrzyknięciem, czy nie ma w nim jakichkolwiek cząstek stałych obcego pochodzenia lub wszelkich zmian w wyglądzie fizycznym. W przypadku ich stwierdzenia produkt leczniczy należy wyrzucić.

Przed pobraniem rozpuszczonego produktu leczniczego SOMAVERT do strzykawki fiolkę wraz z wprowadzoną do niej strzykawką należy odwrócić i upewnić się, że przerwa w kołnierzu zatyczki jest widoczna, jak pokazano to na poniższym rysunku:



Wysunąć igłę tak, aby jej końcówka znajdowała się w najniższym punkcie występowania płynu. Powoli odciągać tłok strzykawki, aby pobrać lek z fiolki. Jeśli w strzykawce widoczne będą pęcherzyki powietrza, należy postukać w cylinder strzykawki, aby pęcherzyki uniosły się ku górze, a następnie delikatnie wypuścić je do fiolki.

Przed wyrzuceniem igły i strzykawki na igłę należy nałożyć zabezpieczenie i upewnić się, że igła została zablokowana (słyszalne kliknięcie). Strzykawek i igieł nigdy nie należy używać ponownie.

Produkt przeznaczony jest do jednorazowego podania. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 listopada 2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 września 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.06.2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Pfizer Health AB
Mariefredsvagen 37
645 41 Strängnäs
Szwecja

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlandia

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.