

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SOMAVERT 15 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 15 mg pegvisomant.

След разтваряне, 1 ml разтвор съдържа 15 mg pegvisomant.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № (К-12221) 06.01.06/2	
687/13.12.05	Мез

Pegvisomant се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология в *E. Coli* експресионна система.

За помощните вещества вж. раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Прахът е бял до белезникав.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на пациенти с акромегалия, които са имали незадоволителен отговор към оперативно лечение и/или лъчелечение и при които съответното медикаментозно лечение с аналози на соматостатин не е нормализирало концентрациите на IGF-I или не е било понесено.

4.2 Дозиране и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато под наблюдението на лекар с опит в лечението на акромегалия.

Необходимо е да се прецени дали да бъде продължено лечението с аналози на соматостатин, тъй като употребата в комбинация със SOMAVERT не е проучена.

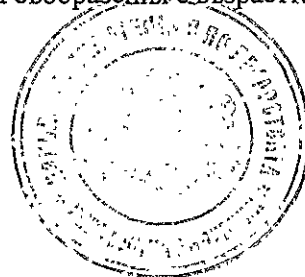
За различните режими на дозиране са налични следните дозировки: SOMAVERT 10 mg, SOMAVERT 15 mg и SOMAVERT 20 mg.

Насищащата доза от 80 mg pegvisomant трябва да бъде приложена подкожно под медицинско наблюдение. След това SOMAVERT 10 mg разтворен в 1 ml вода за инжекции трябва да се прилага веднъж дневно под формата на подкожна инжекция.

Корекциите на дозата трябва да се базират на серумните нива на IGF-I. Серумните концентрации на IGF-I трябва да бъдат измервани на всеки четири до шест седмици и съответните корекции на дозата трябва да бъдат правени с увеличаване от 5 mg/ден с цел поддържане на серумните концентрации на IGF-I в рамките на съобразения с възрастта диапазон и за постигане на оптимален терапевтичен отговор.

Максималната доза не трябва да надхвърля 30 mg/ден.

Пациенти в напреднала възраст



Не е необходима корекция на дозата.

Педиатрични пациенти

Безопасността и ефективността на SOMAVERT при педиатрични пациенти не е установена.

Пациенти с нарушена чернодробна или бъбречна функция

Безопасността и ефективността на SOMAVERT при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност не е установена.

Пациенти с диабет

Инсулиновата чувствителност може да се повиши след започване на лечение със SOMAVERT. Рискът от хипогликемия е бил наблюдаван при някои пациенти с диабет, лекувани с инсулин или перорални хипогликемични лекарствени продукти докато са били на лечение със SOMAVERT. Следователно при пациенти със захарен диабет може да се наложи понижение на дозите на инсулина или пероралните хипогликемични лекарствени продукти (вж. раздели 4.4 и 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към pegvisomant или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

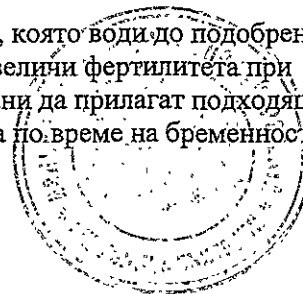
Тумори на хипофизата, секретирани растежен хормон, може понякога да нарастнат, предизвиквайки сериозни усложнения (например дефекти в зрителното поле). Лечението със SOMAVERT не намалява размера на тумора. Всички пациенти с такива тумори трябва да бъдат внимателно мониторираны, за да се избегне евентуална прогресия на размера на тумора при лечението.

SOMAVERT е мощен антагонист на действието на растежния хормон. Приложението на SOMAVERT може да предизвика състояние на дефицит на растежен хормон, въпреки наличието на повишени серумни нива на растежен хормон. Серумните концентрации на IGF-I трябва да бъдат мониторираны и поддържани в рамките на съобразения с възрастта нормален диапазон чрез корекция на дозирането на SOMAVERT.

Серумните концентрации на аланин аминотрансфераза (ALT) и аспартат трансминаза (AST) трябва да бъдат мониторираны на интервали от четири до шест седмици през първите шест месеца от лечението със SOMAVERT или по всяко време при пациенти, които проявяват симптоми, предполагащи хепатит. При пациенти с повишение на ALT и AST или при пациенти с анамнеза за проведено лечение с аналог на соматостатин трябва да бъде изключена обструкция на жлъчните пътища. При персистиращи признаци на чернодробно заболяване приложението на SOMAVERT трябва да бъде преустановено.

Проучването, проведено със SOMAVERT при диабетици, лекувани с инсулин или перорални хипогликемични лекарствени продукти, установи риска от хипогликемия сред тази популация. Следователно, при пациенти с акромегалия със захарен диабет може да се наложи понижаване на дозите на инсулина или хипогликемичните лекарствени продукти (вж. също раздели 4.2 и 4.5).

Терапевтичната полза от намалената концентрация на IGF-I, която води до подобрене на клиничното състояние на пациента, би могла потенциално да увеличи фертилитета при пациенти от женски пол. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да прилагат подходяща контрацепция, ако е необходимо. SOMAVERT не се препоръчва по време на бременност (вж. също раздел 4.6).



Употребата на SOMAVERT в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на акромегалия не е проучена подробно.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействията между SOMAVERT и други лекарствени продукти не са оценявани в стандартни проучвания.

При пациенти, получаващи инсулин или перорални хипогликемични лекарствени продукти, може да е необходимо намаляване на дозата на тези терапевтични агенти поради ефекта на pegvisomant върху инсулиновата чувствителност (вж. раздели 4.2 и 4.4).

SOMAVERT има значително структурно сходство с растежния хормон, което води до кръстосана реакция с тестовете за растежен хормон, предлагани в търговската мрежа. Тъй като серумните концентрации на терапевтично ефективните дози SOMAVERT са по принцип от 100 до 1000 пъти по-високи от действителните серумни концентрации на растежен хормон, наблюдавани при акромегалици, стойностите на серумните концентрации на растежен хормон ще бъдат фалшиво отчетени при прилагане на предлаганите в търговската мрежа тестове за растежен хормон. Следователно лечението със SOMAVERT не трябва да бъде мониторирано или коригирано въз основа на резултатите за серумни концентрации на растежен хормон, получени при тези тестове.

4.6 Бременност и кърмене

Липсват клинични данни за експозиция на pegvisomant при бременни.

Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на ефектите върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или следродовото развитие (вж. раздел 5.3).

Потенциалният риск при хора е неизвестен. Следователно SOMAVERT не се препоръчва по време на бременност (вж. също раздел 4.4).

Употреба по време на кърмене

Не е известно дали pegvisomant се екскретира в майчиното мляко. Следователно SOMAVERT не трябва да се употребява при кърмещи жени или кърменето трябва да бъде преустановено.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

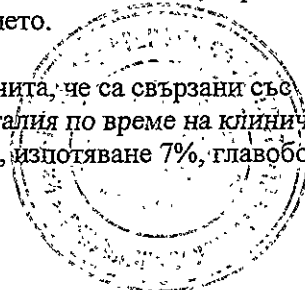
Не са провеждани проучвания на ефекта върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Списъкът по-долу съдържа нежелани реакции, наблюдавани в клинични проучвания. Посочени са само събития, за които има поне приемливо подозрение за причинно-следствена връзка с лечението със SOMAVERT.

В клинични проучвания сред пациентите, лекувани с pegvisomant (n=160), повечето нежеланите реакции към pegvisomant са били с лека до умерена интензивност, ограничена продължителност и не са налагали преустановяване на лечението.

Най-често съобщаваните нежелани събития, за които се счита, че са свързани със SOMAVERT, наблюдавани при $\geq 5\%$ от пациентите с акромегалия по време на клиничните проучвания, са били реакции на мястото на инжектиране 11%, изпотяване 7%, главоболие 6% и



астения 6%. Повечето реакции на мястото на инжектиране, изразяващи се в локализирани еритеми и болезненост, са преминали спонтанно с локално симптоматично лечение като терапията със SOMAVERT е продължила.

При 16.9% от пациентите, лекувани със SOMAVERT, е било наблюдавано развитие на изолирани ниски титри на анти-растежен хормон антитела. Клиничното значение на тези антитела е неизвестно.

Нежеланите реакции са дадени в съответствие със следните категории:

Много чести: $\geq 10\%$
Чести: $\geq 1\%$ и $< 10\%$
Нечести: $\geq 0.1\%$ и $< 1\%$

Гастроинтестинални нарушения:

Чести: Диария, запек, гадене, повръщане, подуване на корема, диспепсия, флатуленция, повишени стойности на чернодробните проби

Нечести: сухота в устата, хемороиди, повишено слюноотделяне, нарушение на зъбите

Общи нарушения:

Чести: грипоподобно заболяване, умора, посиняване или кървене на инжекционното място, реакции в мястото на инжектиране, хипертрофия в мястото на инжектиране

Нечести: оток на долен крайник, пирексия, слабост, астения, неразположение, нарушено зарастване, периферен оток

Скелетно-мускулни, съединително-тъканни и костни нарушения:

Чести: атралгия, миалгия, периферна оточност

Нечести: артрит

Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие, замаяване, сънливост, тремор

Нечести: хипоестезия, дисгеузия, мигрена, нарколепсия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: изпотяване, пруритус, обрив

Нечести: оток на лицето, суха кожа, контузия, тенденция към насиняване, нощни изпотявания

Психиатрични нарушения:

Чести: необичайни сънища, нарушение на съня

Нечести: гняв, апатия, обърканост, повишено либидо, пристъпи на паника, краткотрайна загуба на памет

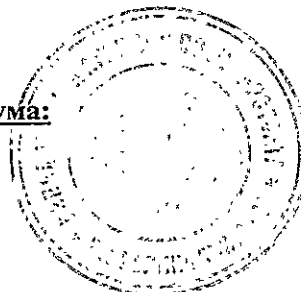
Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести: хиперхолестеролемия, наддаване на тегло, хипергликемия, глад

Нечести: хипертриглицеридемия, хипогликемия

Нарушения на дишането, гърдния кош и медиастиума:

Нечести: диспнея



Очни нарушения:

Нечести: астигматизъм, болки в очите

Бъбречни и уринарни нарушения:

Нечести: хематурия, протеинурия, полиурия, бъбречно увреждане

Съдови нарушения:

Чести: хипертония

Нарушения на ухото и лабиринта:

Нечести: болест на Мениер

Нарушения на кръвта и лимфата:

Нечести: тромбоцитопения, левкопения, левкоцитоза, склонност към кръвене

4.9 . Предозиране

Има ограничен опитът с предозиране на SOMAVERT. В един съобщен случай на остро предозиране, при който 80 mg/ден са били приложени за 7 дни, пациентът е почувствал леко засилване на умората и сухота в устата. През седмицата след преустановяване на лечението отбелязаните нежелани събития са били: безсъние, повишена уморяемост, лек оток на стъпалата, фин тремор и наддаване на тегло. Две седмици след спиране на лечението е била наблюдавана левкоцитоза и умерено кръвене от местата на инжектиране и пункция на вените, които са се приели за възможно свързани със SOMAVERT.

В случаите на предозиране приложението на SOMAVERT трябва да бъде преустановено и да не се възобновява до възвръщане на нивата на IGF-I към нормалния или над нормалния диапазон.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

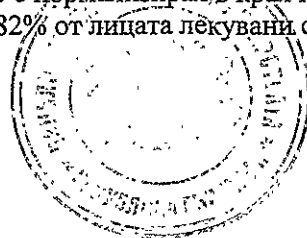
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АТС код: H01AX01

Pegvisomant е аналог на човешкия растежен хормон, който е генетично модифициран в рецепторен антагонист на растежния хормон.

Pegvisomant се свързва с рецепторите на растежния хормон върху клетъчната повърхност, където блокира свързването на растежен хормон и по този начин пречи на вътреклетъчната сигнална трансдукция на растежния хормон. Pegvisomant притежава висока селективност към GH рецептора и не осъществява кръстосана реакция с други цитокинови рецептори, включително пролактин. Инхибирането на действието на растежния хормон от pegvisomant води до понижени серумни концентрации на инсулиноподобния растежен фактор-I (IGF-I), както и на други серумни протеини, отговорни за растежния хормон, като свободния IGF-I, киселинно-лабилната субединица на IGF-I (ALS) и инсулиноподобния растежен фактор свързващ протеин-3 (IGFBP-3).

Акромегални пациенти (n=112) са били лекувани в 12-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово проучване, сравняващо плацебо и pegvisomant. При всички визити след началната визита в терапевтичните групи с pegvisomant са били наблюдавани дозо-зависими, статистически значими понижения на средните стойности на IGF-I ($p<0.0001$), свободния IGF-I ($p<0.05$), IGFBP-3 ($p<0.05$) и ALS ($p<0.05$). Серумният IGF-I се е нормализирал в края на проучването (седмица 12), съответно при 9.7%, 38.5%, 75% и 82% от лицата лекувани с плацебо, 10 mg/ден, 15 mg/ден или 20 mg/ден SOMAVERT.



Статистически значими разлики спрямо плацебо ($p < 0.05$) са били наблюдавани в подобрението на общия резултат от признаците и симптомите при всички дозови групи, в сравнение с плацебо.

Кохорта от 38 лица с акромегалия е била проследена в дългосрочно, открито проучване с титриране на дозата за поне 12 последователни месеца на ежедневно приложение на pegvisomant (средно = 55 седмици). Средната концентрация на IGF-I в тази кохорта е спаднала от 917 ng/ml до 299 ng/ml при pegvisomant, като 92% са постигнали нормална (коригирана спрямо възрастта) концентрация на IGF-I.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбцията на pegvisomant след подкожно приложение е бавна и продължителна и пикови серумни концентрации на pegvisomant по принцип не се достигат преди да са изминали 33-77 часа след приложението. Средната степен на абсорбция на подкожната доза е била 57% спрямо интравенозната доза.

Явният обем на разпределение на pegvisomant е относително малък (7-12 l). Средният общ телесен системен клирънс на pegvisomant след многократни дози е изчислен на 28 ml/час за подкожни дози, вариращи от 10 до 20 mg/ден. Бъбречният клирънс на pegvisomant е пренебрежимо малък и съставлява под 1% от общия телесен клирънс. Pegvisomant се елиминира бавно от серума, със средни стойности на полуживот, вариращи обикновено от 74 до 172 часа, както след еднократна, така и след многократни дози. Метаболизмът на pegvisomant не е проучен.

След еднократно подкожно приложение на pegvisomant в покачващи се дози от 10, 15 или 20 mg не се наблюдава линейна зависимост. Приблизително линейна фармакокинетика се наблюдава при равновесни концентрации в популационните фармакокинетични проучвания. Данните от 145 пациенти в две дългосрочни проучвания, които са получавали дневни дози от 10, 15 или 20 mg демонстрират средни серумни концентрации (\pm SD) на pegvisomant приблизително 8800 ± 6300 , 13200 ± 8000 и 15600 ± 10300 ng/ml съответно.

Фармакокинетиката на pegvisomant е сходна при нормални здрави доброволци и пациенти с акромегалия, въпреки че при лица с по-високо телесно тегло има тенденция към по-висок общ телесен клирънс на pegvisomant, отколкото при лица с по-ниско тегло и поради това вероятно се налагат по-високи дози pegvisomant.

Липсват фармакокинетични данни при специфични популации (деца, популации с бъбречно и чернодробно увреждане).

5.3 Предклинични данни за безопасност

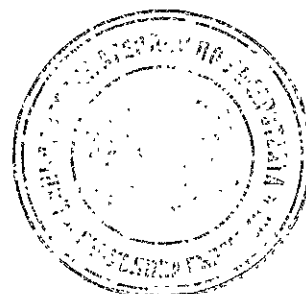
Предклинични данни въз основа на проучвания при плъхове и маймуни върху токсичността на повторни дози не са показали специфичен риск за човека. Независимо от това, поради изразения фармакологичен отговор при маймуни, системни експозиции, по-високи от тези достигнати при пациенти с терапевтични дози, не са проучени. С изключение на един сегмент II тест при зайци, не са проведени други проучвания за репродуктивна токсичност.

Липсват данни за карциногенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:
Glycine



Mannitol (E421)
Sodium phosphate dibasic anhydrous
Sodium phosphate monobasic monohydrate

Разтворител: Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да бъде смесван с други лекарствени продукти, освен тези, упоменатите в раздел 6.6.

6.3 Срок на годност

24 месеца.

След разтваряне продуктът трябва да бъде употребен незабавно.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява при 2°C - 8°C (в хладилник). Да не се замразява. Съхранявайте контейнера във външната картонена опаковка с цел предпазване от светлина.

След разтваряне:
Употребете незабавно.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах във флакон от 6 ml (стъкло тип I) с гумена запушалка (бутил) и 8 ml разтворител в стъклен флакон (тип I) с гумена запушалка (бутил).

Размер на опаковката: 30 флакона с прах заедно с 30 флакона с разтворител.

6.6 Указания за употреба и приготвяне и изхвърляне

Разтворете с помощта на 1 ml вода за инжекции.

Прибавете разтворителя към флакона с прах за инжекции. Внимателно разтворете прахът с бавно въртеливо движение. Не разклащайте енергично, тъй като това може да доведе до денатуриране на лекарственото вещество.

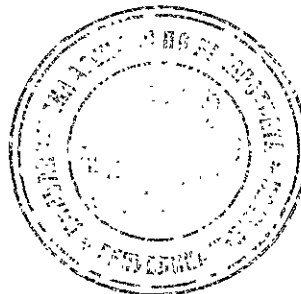
След разтваряне, ако разтворът е мътен или съдържа частички, продуктът трябва да бъде изхвърлен.

Само за еднократна употреба. Всеки неизползван продукт трябва да бъде изхвърлен в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Enterprises SARL
Rond-point du Kirchberg, 51, Avenue J.F. Kennedy,
L-1855 Luxembourg
G. D. of Luxembourg

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР



9. ДАТА НА РЕГИСТРАЦИЯТА

10. ДАТА НА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

