



SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Somavert[®], 10 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju
Somavert[®], 15 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju
Somavert[®], 20 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju
Somavert[®], 25 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju
Somavert[®], 30 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

INN: pegvisomant

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Somavert, 10 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, (30 x 10 mg + 30 x 1 mL)

Jedna bočica sa praškom sadrži 10 mg pegvisomanta.

Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora za injekciju sadrži 10 mg pegvisomanta.*

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica sa praškom sadrži 0,4 mg natrijuma.

Somavert, 15 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, (30 x 15 mg + 30 x 1 mL)

Jedna bočica sa praškom sadrži 15 mg pegvisomanta.

Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora za injekciju sadrži 15 mg pegvisomanta.*

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica sa praškom sadrži 0,4 mg natrijuma.

Somavert, 20 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, (30 x 20 mg + 30 x 1 mL)

Jedna bočica sa praškom sadrži 20 mg pegvisomanta.

Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora za injekciju sadrži 20 mg pegvisomanta.*

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica sa praškom sadrži 0,4 mg natrijuma.

Somavert, 25 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, (30 x 25 mg + 30 x 1 mL)

Jedna bočica sa praškom sadrži 25 mg pegvisomanta.

Nakon rekonstitucije, 1 mL rastvora za injekciju sadrži 25 mg pegvisomanta.*

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica sa praškom sadrži 0,5 mg natrijuma.

Somavert, 30 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, (30 x 30 mg + 30 x 1 mL)

Jedna bočica sa praškom sadrži 30 mg pegvisomanta.

Nakon rekonstitucije, 1 ml rastvora za injekciju sadrži 30 mg pegvisomanta.*

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica sa praškom sadrži 0,6 mg natrijuma.

*proizvodi se u ćelijama bakterije *Escherichia coli* tehnologijom rekombinantne DNK.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Prašak bele do skoro bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija kod odraslih pacijenata sa akromegalijom koji nisu imali odgovarajući odgovor na operaciju i/ili radioterapiju i kod kojih odgovarajuća terapija analogima somatostatina nije normalizovala koncentracije IGF-1 ili je nisu podnosili.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje se započinje pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju akromegalije.

Doziranje

Udarna doza od 80 mg pegvisomanta se primenjuje supkutano pod nadzorom lekara. Nakon toga, lek Somavert, jačine 10 mg, rekonstituisan u 1 mL rastvarača se koristi jednom dnevno, supkutanom injekcijom.

Prilagođavanje doze se zasniva na koncentraciji insulina sličnog faktora rasta – 1 (engl. *insulin-like growth factor*, IGF-1) u serumu. Koncentracije IGF-1 u serumu je potrebno meriti svakih četiri do šest nedelja, a odgovarajuće prilagođavanje doze vršiti za po 5 mg/dan, kako bi se koncentracija IGF-1 u serumu održala unutar normalnog raspona prilagođenog starosnoj dobi i zadržao optimalan terapijski odgovor.

Procena početnih vrednosti enzima jetre pre započinjanja terapije lekom Somavert

Pre započinjanja terapije lekom Somavert, potrebno je kod pacijenata proceniti početne vrednosti testova funkcije jetre [alanin aminotransferaza u serumu (ALT), aspartat aminotranferaza (AST), ukupni bilirubin u serumu (TBIL) i alkalna fosfataza (ALP)]. Za preporuke za započinjanje terapije lekom Somavert na osnovu početnih vrednosti testova funkcije jetre, kao i preporuke za praćenje testova funkcije jetre tokom terapije lekom Somavert, videti Tabelu A u odeljku 4.4.

Najveća doza ne sme biti veća od 30 mg/dan.

Za različite režime doziranja dostupne su sledeće jačine leka Somavert: 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg i 30 mg.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Somavert kod dece uzrasta 0 do 17 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Bezbednost i efikasnost leka Somavert kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega ili jetre nisu ustanovljene.

Način primene

Primenjuje se supkutanom injekcijom.

Potrebno je svakodnevno menjati mesto primene injekcije kako bi se sprečio nastanak lipohipertrofije.

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Tumori koji izlučuju hormon rasta

Tumori hipofize koji izlučuju hormon rasta se ponekad mogu proširiti, izazivajući ozbiljne komplikacije (npr. poremećaje vidnog polja). Lečenje pegvisomantom ne dovodi do smanjenja veličine tumora. Svi pacijenti sa ovim tumorima moraju se pažljivo pratiti kako bi se izbeglo moguće povećanje veličine tumora u toku lečenja.

Praćenje koncentracije IGF-1 u serumu

Pegvisomant je snažan antagonist delovanja hormona rasta. Stanja uzrokovana nedostatkom hormona rasta se mogu javiti usled primene ovog leka, uprkos prisustvu povišenih koncentracija hormona rasta u serumu. Neophodno je pratiti koncentracije IGF-1 u serumu, i prilagođavanjem doze pegvisomanta ih održavati unutar normalnog raspona za određenu starosnu dob.

Porast koncentracije ALT ili AST

Pre započinjanja terapije lekom Somavert, potrebno je kod pacijenata proceniti početne vrednosti testova funkcije jetre [vrednosti alanin aminotransferaze u serumu (ALT), aspartat aminotransferaze (AST), ukupnog bilirubina u serumu (TBIL) i alkalne fosfataze (ALP)].

Kod pacijenata sa povišenim vrednostima ALT i AST ili kod pacijenata koji su prethodno bili lečeni nekim od analoga somatostatina potrebno je isključiti opstruktivnu bolest žučnog trakta. Primenu pegvisomanta treba prekinuti ukoliko se znaci bolesti jetre ne povlače.

Za preporuke za započinjanje terapije lekom Somavert na osnovu početnih vrednosti testova funkcije jetre, kao i preporuke za praćenje testova funkcije jetre tokom terapije lekom Somavert, videti Tabelu A.

Tabela A. Preporuke za započinjanje terapije lekom Somavert na osnovu početnih vrednosti testova funkcije jetre i preporuke za praćenje testova funkcije jetre tokom terapije lekom Somavert

Početne vrednosti testova funkcije jetre	Preporuke
Normalne	<ul style="list-style-type: none">• Moguće je lečenje lekom Somavert.• Koncentracije ALT i AST u serumu treba pratiti u intervalima od 4 do 6 nedelja tokom prvih šest meseci terapije lekom Somavert, ili u bilo kom trenutku kod pacijenata sa simptomima koji ukazuju na hepatitis.
Povišene, ali ≤ 3 puta od gornje granice normale	<ul style="list-style-type: none">• Moguće je lečenje lekom Somavert. Međutim, testove funkcije jetre je potrebno pratiti mesečno tokom najmanje godinu dana nakon započinjanja terapije, a zatim dva puta godišnje tokom sledećih godinu dana.
> 3 puta od gornje granice normale	<ul style="list-style-type: none">• Ne započinjati terapiju lekom Somavert dok se sveobuhvatnim pregledom ne utvrdi uzrok oštećene funkcije jetre kod pacijenta.• Utvrditi da li je prisutna holelitijaza ili holedoholitijaza, posebno kod pacijenata koji su prethodno lečeni nekim od analoga somatostatina.• Na osnovu sveobuhvatnog pregleda razmotriti započinjanje terapije lekom Somavert.• Ukoliko je doneta odluka da treba započeti terapiju, testove funkcije jetre i kliničke simptome treba pažljivo pratiti.

Skraćenice: ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza

Ukoliko se kod pacijenata pojave povišene vrednosti testova funkcije jetre ili bilo koji drugi znaci ili simptomi oštećene funkcije jetre tokom terapije lekom Somavert, preporučuje se sledeći način lečenja pacijenata (Tabela B).

Tabela B. Kliničke preporuke zasnovane na izmenjenim rezultatima testova funkcije jetre tokom terapije lekom Somavert

Vrednosti testova funkcije jetre i klinički znaci/simptomi	Preporuke
Povišene, ali ≤ 3 puta od gornje granice normale	<ul style="list-style-type: none"> Može se nastaviti terapija lekom Somavert. Međutim, testove funkcije jetre je potrebno pratiti mesečno, kako bi se utvrdilo da li dolazi do daljeg povećanja.
Povišene > 3 puta, ali < 5 puta od gornje granice normale (bez znakova/simptoma hepatitisa ili drugih oštećenja jetre, ili povećanja vrednosti ukupnog bilirubina u serumu)	<ul style="list-style-type: none"> Može se nastaviti terapija lekom Somavert. Međutim, testove funkcije jetre je potrebno pratiti nedeljno, kako bi se odredilo da li dolazi do daljeg povećanja (videti ispod). Sprovesti sveobuhvatni pregled jetre kako bi se utvrdilo da li postoji neki drugi uzrok oštećenja funkcije jetre.
Povišene najmanje 5 puta od gornje granice normale ili povišene vrednosti transaminaza najmanje 3 puta od gornje granice normale povezano sa povećanjem vrednosti ukupnog bilirubina u serumu (sa ili bez znakova/simptoma hepatitisa ili drugih oštećenja jetre)	<ul style="list-style-type: none"> Odmah prekinuti primenu leka Somavert. Uraditi sveobuhvatni pregled jetre, uključujući uzastopne testove funkcije jetre, kako bi se utvrdilo da li se i kada vrednosti u serumu vraćaju na normalne vrednosti. Ako se vrednosti testova funkcije jetre vrate na normalne vrednosti (bez obzira da li je otkriven drugi uzrok oštećenja funkcije jetre), razmotriti ponovno oprezno uvođenje leka Somavert uz često praćenje testova funkcije jetre.
Znaci ili simptomi koji ukazuju na hepatitis ili drugo oštećenje jetre (npr. žutica, bilirubinurija, zamor, mučnina, povraćanje, bol u gornjem desnom kvadrantu, ascites, edem koji se ne može objasniti, lako dobijanje modrica)	<ul style="list-style-type: none"> Odmah sprovesti sveobuhvatni pregled jetre. Ukoliko se potvrdi oštećenje jetre, treba prekinuti primenu leka.

Hipoglikemija

U ispitivanju sprovedenom sa pegvisomantom kod pacijenata sa dijabetesom, koji su bili lečeni insulinom ili oralnim hipoglikemicima, pokazano je da postoji rizik od pojave hipoglikemije u ovoj populaciji. Stoga, može biti neophodno smanjivanje doze insulina ili hipoglikemijskih lekova kod pacijenata sa akromegalijom koji imaju dijabetes melitus (videti odeljak 4.5).

Povećanje plodnosti

Terapijska korist od snižavanja koncentracije IGF-1, što dovodi do poboljšanja kliničkog stanja pacijenta, potencijalno može povećati plodnost pacijentkinja. Pacijentima se savetuje da koriste odgovarajuće kontraceptivno sredstvo ukoliko je neophodno. Primena pegvisomanta se ne preporučuje tokom trudnoće (videti odeljak 4.6).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija. Potrebno je razmotriti nastavak lečenja analogima somatostatina. Upotreba ovog leka u kombinaciji sa drugim lekovima za lečenje akromegalije nije opsežno ispitivana.

Kod pacijenata koji primaju insulin ili oralne hipoglikemike može biti neophodno smanjivanje doze tih aktivnih supstanci, zbog dejstva pegvisomanta na insulinsku osetljivost (videti odeljak 4.4).

Pegvisomant ima značajnu sličnost u strukturi sa hormonom rasta, što dovodi do unakrsne reakcije sa komercijalno dostupnim testovima za hormon rasta. S obzirom na to da su koncentracije terapijski efektivnih doza ovog leka u serumu uopšteno 100 do 1000 puta veće od stvarnih koncentracija hormona rasta u serumu zabeleženih kod pacijenata sa akromegalijom, izmerene koncentracije hormona rasta u serumu biće netačno prikazane u komercijalno dostupnim testovima hormona rasta.

Stoga, lečenje pegvisomantom ne treba pratiti ili prilagođavati na osnovu koncentracija hormona rasta u serumu dobijenih u navedenim testovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Videti odeljak 4.4.

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o primeni pegvisomanta tokom trudnoće.

Rezultati studija na životinjama vezano za dejstvo na trudnoću, razvoj embriona/fetusa, porođaj ili postnatalni razvoj su nedovoljni (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat.

Lek Somavert ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ukoliko to nije nedvosmisleno neophodno (videti odeljak 4.4).

Dojenje

Izlučivanje pegvisomanta u majčino mleko nije ispitivano kod životinja. Klinički podaci su previše ograničeni (jedan prijavljen slučaj) da bi se na osnovu njih mogli doneti zaključci o izlučivanju pegvisomanta u majčino mleko kod ljudi. Stoga, pegvisomant ne treba upotrebljavati kod dojilja. Međutim, dojenje se može nastaviti ukoliko se prekine primena ovog leka: odluku je potrebno doneti na osnovu koristi od lečenja pegvisomantom za majku i koristi od dojenja za dete.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o uticaju pegvisomanta na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Tabelarni prikaz sadrži neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima leka Somavert.

U kliničkim ispitivanjima, većina neželjenih reakcija na pegvisomant kod pacijenata lečenih pegvisomantom (n=550) bila je blage do umerene jačine, ograničenog trajanja i nije zahtevala prekid lečenja.

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije nastale kod $\geq 10\%$ pacijenata sa akromegalijom, lečenih pegvisomantom tokom kliničkih ispitivanja, bila su glavobolja kod 25%, artralgijska kod 16% i dijareja kod 13%.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Dole naveden tabelarni prikaz sadrži neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima ili one koje su spontano prijavljene, grupisane prema klasi sistema organa i učestalosti.

Neželjene reakcije su navedene prema sledećim kategorijama učestalosti:

Veoma često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Povremeno: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Klasa sistema organa	Veoma često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Poremećaji krvi i limfnog sistema			trombocitopenija, leukopenija, leukocitoza, hemoragijska diateza	
Poremećaji imunskog sistema			reakcije preosetljivosti ^b	anafilaktička reakcija ^b , anafilaktoidna reakcija ^b
Poremećaji metabolizma i ishrane		hiperholesterolemija, hiperglikemija, hipoglikemija, povećanje telesne mase	hipertrigliceridemija	
Psihijatrijski poremećaji		neuobičajeni snovi	napad panike, kratkoročni gubitak pamćenja, apatija, konfuzija, poremećaj sna, povećan libido	ljutnja
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	somnolencija, tremor, vrtoglavica, hipestezija	narkolepsija, migrena, disgeuzija	
Poremećaji oka		bol u oku	astenopija	
Poremećaji uha i lavirinta			Menijerova bolest	
Kardiološki poremećaji		periferni edem		
Vaskularni poremećaji		hipertenzija		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		dispneja		laringospazam ^b
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja	povraćanje, konstipacija, mučnina, abdominalna distenzija, dispepsija, flatulencija	hemoroidi, povećano lučenje pljuvačke, suvoća usta, poremećaji zuba	

Hepatobilijarni poremećaji		izmenjeni rezultati testova funkcija jetre (npr. povišene vrednosti transaminaze) (videti odeljak 4.4)		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		hiperhidroza, kontuzija, pruritus ^b , osip ^b	edem lica, suvoća kože, povećana sklonost ka nastanku modrica, noćno znojenje, eritem ^b , urtikarija ^b	angioedem ^b
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	artralgija	mijalgija, artritis		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		hematurija	proteinurija, poliurija, oštećenje funkcije bubrega	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		reakcija na mestu primene injekcije (uključujući preosetljivost), modrice ili krvarenje na mestu primene, hipertrofija na mestu primene (npr. lipohipertrofija) ^a , bolest slična gripu, umor, astenija, pireksija	neuobičajen osećaj, otežano zaceljivanje, glad	

^a videti odeljak *Opis odabranih neželjenih reakcija* u nastavku

^b neželjene reakcije povezane sa reakcijom preosetljivosti

Opis odabranih neželjenih reakcija

Većina reakcija na mestu primene injekcije poput lokalizovanih eritema i bola spontano se povukla uz lokalno simptomatsko lečenje, uz nastavak terapije pegvisomantom. Primećeni su slučajevi hipertrofije na mestu primene injekcije, uključujući i lipohipertrofiju.

Stvaranje niskog titra izolovanih antitela na hormon rasta zabeležen je kod 16,9% pacijenata lečenih pegvisomantom. Klinički značaj ovih antitela nije poznat.

Reakcije sistemske preosetljivosti, uključujući i anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, laringospazam, angioedem i generalizovane reakcije na koži (osip, eritem, pruritus, urtikarija) zabeležene su kod primene nakon stavljanja leka u promet. Nekim pacijentima je bila neophodna hospitalizacija. Nakon ponovljene primene, simptomi se nisu ponovili kod svih pacijenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 111
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Iskustvo sa predoziranjem pegvisomantom je ograničeno. U jednom zabeleženom slučaju akutnog predoziranja, gde je primenjivana doza od 80 mg/dan u trajanju od 7 dana, pacijent je osetio blago povećanje umora i suvoću usta. U nedelji po prekidu lečenja, zabeležene su sledeće neželjene reakcije: insomnija, povećan umor, periferni edemi, tremor i povećanje telesne mase. Dve nedelje nakon prekida terapije, zabeleženi su leukocitoza i umereno krvarenje iz mesta primene injekcije i punkcije vene, za koje se smatralo da su verovatno povezani sa pegvisomantom.

U slučajevima predoziranja, neophodno je prekinuti upotrebu ovog leka i ne sme se nastaviti upotreba dok se koncentracije IGF-1 ne vrate unutar ili iznad opsega normalnih vrednosti.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Drugi hormoni prednjeg režnja hipofize i analozi

ATC šifra: H01AX01

Mehanizam dejstva

Pegvisomant je analog ljudskog hormona rasta koji je genetski modifikovan tako da deluje kao antagonist receptora hormona rasta. Pegvisomant se vezuje za receptore hormona rasta na površini ćelija, gde sprečava vezivanje hormona rasta i tako remeti intraćelijski prenos signala hormona rasta. Pegvisomant je visoko selektivan za receptor hormona rasta i ne ulazi u unakrsne reakcije sa drugim citokinskim receptorima, uključujući i prolaktinske.

Farmakodinamsko dejstvo

Inhibicija delovanja hormona rasta pegvisomantom dovodi do smanjenja koncentracija IGF-1 u serumu, kao i drugih proteina u serumu koji reaguju na hormon rasta, kao što su slobodni IGF-1, IGF-1 subjedinice osetljive na kiselinu (engl. *acid-labile subunit*, ALS) i protein koji vezuje insulinu sličan faktor rasta -3 (engl. *insulin-like growth factor binding protein - 3*, IGFBP-3).

Klinička efikasnost i bezbednost

Pacijenti sa akromegalijom (n = 112) bili su uključeni u randomizovanu, dvostruko slepu, multicentričnu studiju u trajanju od dvanaest nedelja koja je poredila placebo i pegvisomant. Na svim pregledima pacijenata iz grupa koje su primale pegvisomant, zabeležena su statistički značajna dozno zavisna sniženja srednjih vrednosti IGF-1 (p < 0,0001), slobodnog IGF-1 (p < 0,05), IGFBP-3 (p < 0,05) i ALS (p < 0,05). IGF-1 u serumu, imao je normalne vrednosti na kraju ispitivanja (12. nedelja) kod 9,7% ispitanika koji su dobijali placebo, 38,5% ispitanika lečenih dozom pegvisomanta od 10 mg/dan, 75% ispitanika lečenih dozom pegvisomanta od 15 mg/dan i 82% ispitanika lečenih dozom pegvisomanta od 20 mg/dan.

Statistički značajne razlike u odnosu na placebo (p < 0,05) zabeležene su kroz poboljšanja ukupnog skora znakova i simptoma za sve dozne grupe u poređenju sa placebom.

Kohorta od 38 ispitanika sa akromegalijom praćena je u sklopu dugotrajne, otvorene studije titracije doze tokom najmanje 12 uzastopnih meseci svakodnevnog doziranja pegvisomanta (srednja vrednost = 55 nedelja). Prosečna koncentracija IGF-1 u toj kohorti smanjila se sa 917 nanograma/mL na 299 nanograma/mL uz pegvisomant, a kod 92% pacijenata dostignuta je normalna (prilagođena starosnoj dobi) koncentracija IGF-1.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Resorpcija pegvisomanta nakon supkutane primene je spora i produžena, a najveće koncentracije pegvisomanta u serumu se obično ne dostižu do 33-77 sati nakon primene. Prosečni opseg resorpcije supkutane doze iznosio je 57% u odnosu na intravensku dozu.

Distribucija

Prividni volumen distribucije pegvisomanta relativno je mali (7 - 12 L).

Biotransformacija

Metabolizam pegvisomanta nije ispitan.

Eliminacija

Prosečni ukupni telesni sistemski klirens pegvisomanta nakon ponovljenih doza procenjen je na 28 mL/sat kod supkutanih doza u opsegu od 10 do 20 mg/dan. Bubrežni klirens pegvisomanta je zanemarljiv i predstavlja manje od 1% ukupnog telesnog klirensa. Pegvisomant se sporo eliminiše iz seruma, uz procenjeno prosečno poluvreme eliminacije u opsegu od 74 do 172 sata nakon pojedinačne doze ili ponovljenih doza.

Linearnost/nelinearnost

Nakon pojedinačne supkutane primene pegvisomanta nije zabeležena linearnost sa povećanjem doza od 10, 15 ili 20 mg. Približno linearna farmakokinetika je zabeležena u stanju ravnoteže u studijama populacione farmakokinetike. Podaci za 145 pacijenata iz dve dugoročne studije, koji su primali dnevne doze od 10, 15 ili 20 mg, pokazuju da su srednje vrednosti koncentracije pegvisomanta u serumu (\pm SD) iznosile približno 8800 ± 6300 , 13200 ± 8000 , odnosno 15600 ± 10300 nanograma/mL.

Farmakokinetika pegvisomanta kod zdravih dobrovoljaca slična je onoj kod pacijenata sa akromegalijom, iako pojedinci sa većom telesnom masom pokazuju sklonost ka većem ukupnom telesnom klirensu pegvisomanta od onih sa manjom telesnom masom, pa njima mogu biti neophodne veće doze pegvisomanta.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu studija toksičnosti ponovljenih doza na pacovima i majmunima, nisu ukazale na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Međutim, zbog izraženog farmakološkog odgovora kod majmuna, nisu ispitivane sistemske izloženosti veće od onih koje su postignute kod pacijenata na terapijskim dozama. Izuzev jednog segmenta testa II na kunićima, nisu sprovedene druge studije reproduktivne toksičnosti.

Maligni fibrozni histiocitomi povezani sa fibrozom i histiocitoznom inflamacijom zabeleženi su na mestima primene injekcije kod mužjaka u studiji karcinogenosti kod pacova, pri nivoima izloženosti trostruko većim nego kod ljudi, na osnovu prosečnih koncentracija u plazmi u dve dugoročne studije pri dnevnoj dozi od 30 mg. Značaj ovog odgovora za ljude trenutno nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak:

Glicin;
Manitol (E421);
Natrijum-hidrogenfosfat, bezvodni;
Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat.

Rastvarač:

Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

Tri (3) godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije: upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Bočica sa praškom

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati. Čuvati u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Napunjen injekcioni špric

Čuvati na temperaturi do 30°C ili u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati.

Nakon rekonstitucije:

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:

Bočica sa praškom:

Bočica od silikatnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I sa čepom od hlorobutil gume i aluminijumskom kapicom. Boja zaštitnog plastičnog poklopca zavisi od jačine leka.

Napunjeni injekcioni špric sa rastvaračem:

Napunjeni injekcioni špric od borosilikatnog stakla hidrolitičke otpornosti tip I sa gumenim čepom klipa i zatvaračem od bromobutil gume.

Intermedijerno pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 10 bočica sa praškom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 intermedijerna pakovanja sa po 10 bočica sa praškom (ukupno 30 bočica), 30 napunjenih injekcionih špriceva sa 1 mL rastvarača, 30 sigurnosnih igala i Uputstva za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Špric i sigurnosna igla koji se koriste za primenu injekcije se isporučuju sa lekom.

Pre pričvršćivanja isporučene sigurnosne igle, potrebno je skinuti zatvarač šprica sa napunjenog injekcionog šprica. To se postiže njegovim odlamanjem. Špric je potrebno držati u uspravnom položaju kako bi se izbeglo curenje, a ne sme se dozvoliti da vrh šprica dođe u dodir sa bilo čime.



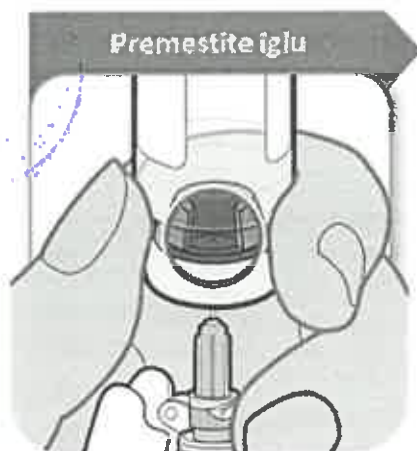
Prašak se mora rekonstituisati sa 1 mL rastvarača. Prilikom dodavanja rastvarača iz šprica, bočicu i špric je potrebno držati pod uglom, kao što je prikazano na sledećoj slici.



Dodajte rastvarač u bočicu sa praškom. Sva količina rastvarača se polako sipa u bočicu sa praškom kako bi se izbegla mogućnost stvaranja pene. To bi učinilo lek neupotrebljivim. Lagano rastvorite prašak sporim, kružnim pokretima. Nemojte snažno mućkati, jer bi to moglo dovesti do denaturacije aktivne supstance.

Nakon rekonstitucije, vrši se vizuelni pregled rekonstituisanog rastvora kako bi se utvrdilo da li sadrži strane čestice ili postoji bilo kakva promena u fizičkom izgledu pre primene. U slučaju da uočite bilo šta od navedenog, bacite lek.

Pre izvlačenja rastvorenog leka Somavert, okrenite naopako bočicu sa još uvek umetnutim špricom i uverite se da vidite otvor u čepu, kao što je prikazano na sledećoj slici:



Povucite iglu naniže, tako da se vrh igle nalazi na najnižoj tački u tečnosti. Polako povucite klip šprica kako biste povukli lek iz bočice. Ukoliko primetite vazduh u špricu, prstom lupkajte po telu šprica da biste mehuriće pomerili na vrh, a potom lagano potisnite mehuriće napolje, u bočicu.

Pre bacanja šprica i igle, presavijte štitnik igle preko igle i pazite da klikne u odgovarajući položaj. Špric i igla se nikada ne smeju ponovo upotrebljavati.

Samo za jednokratnu upotrebu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PFIZER SRB D.O.O.
Trešnjiog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Somavert, 10 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, (30 x 10 mg + 30 x 1 mL):
515-01-00718-19-001

Somavert, 15 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, (30 x 15 mg + 30 x 1 mL):
515-01-00719-19-001

Somavert, 20 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, (30 x 20 mg + 30 x 1 mL):
515-01-00720-19-001

Somavert, 25 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, (30 x 25 mg + 30 x 1 mL):
515-01-00721-19-001

Somavert, 30 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju, (30 x 30 mg + 30 x 1 mL):
515-01-00722-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 04.11.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2019.