

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SOMAVERT 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
SOMAVERT 15 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
SOMAVERT 20 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
SOMAVERT 25 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
SOMAVERT 30 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

SOMAVERT 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

En injektionsflaska innehåller 10 mg pegvisomant.

Efter beredning innehåller 1 ml lösning 10 mg pegvisomant.*

Hjälpämne(n) med känd effekt

Läkemedelsstyrkan på 10 mg innehåller 0,4 mg natrium per injektionsflaska med pulver.

SOMAVERT 15 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

En injektionsflaska innehåller 15 mg pegvisomant.

Efter beredning innehåller 1 ml lösning 15 mg pegvisomant.*

Hjälpämne(n) med känd effekt

Läkemedelsstyrkan på 15 mg innehåller 0,4 mg natrium per injektionsflaska med pulver.

SOMAVERT 20 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

En injektionsflaska innehåller 20 mg pegvisomant.

Efter beredning innehåller 1 ml lösning 20 mg pegvisomant.*

Hjälpämne(n) med känd effekt

Läkemedelsstyrkan på 20 mg innehåller 0,4 mg natrium per injektionsflaska med pulver.

SOMAVERT 25 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

En injektionsflaska innehåller 25 mg pegvisomant.

Efter beredning innehåller 1 ml lösning 25 mg pegvisomant.*

Hjälpämne(n) med känd effekt

Läkemedelsstyrkan på 25 mg innehåller 0,5 mg natrium per injektionsflaska med pulver.

SOMAVERT 30 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

En injektionsflaska innehåller 30 mg pegvisomant.

Efter beredning innehåller 1 ml lösning 30 mg pegvisomant.*

Hjälpämne(n) med känd effekt

Läkemedelsstyrkan på 30 mg innehåller 0,6 mg natrium per injektionsflaska med pulver.

*Framställt i *Escherichia coli*-celler med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (pulver för injektionsvätska).

Pulvret är vitt till svagt benvitt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av vuxna patienter med akromegali som inte svarat tillräckligt på kirurgisk behandling och/eller strålbehandling, och för vilka behandling med somatostatinanaloger ej normaliserat IGF-1 nivåerna eller kunnat tolereras.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör påbörjas under överinseende av läkare med erfarenhet av akromegalibehandling.

Dosering

En initial dos på 80 mg pegvisomant bör ges subkutan under medicinskt överinseende. Därefter ges SOMAVERT 10 mg, upplöst i 1 ml spädningsvätska, dagligen i form av en subkutan injektion.

Dosjusteringar bör baseras på IGF-I-nivåer. Nivåerna av IGF-I i serum bör mätas med fyra till sex veckors intervall och eventuella dosjusteringar bör göras i steg om 5 mg/dag, för att ställa in IGF-I-nivån i serum inom det intervall som är normalt för åldern och som ger en optimal klinisk effekt.

Analys av leverenzymen vid baslinjen före insättning av SOMAVERT

Innan behandling med SOMAVERT inleds ska patientens levervärden i serum testas vid baslinjen (alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), totalt bilirubin (TBIL) och alkaliskt fosfat (ALP)). Rekommendationer för insättning av SOMAVERT baserat på levervärden vid baslinjen och rekommendationer för övervakning av levervärden under behandling med SOMAVERT finns i tabell A i avsnittet "*Varningar och försiktighet*" (4.4).

Den maximala dosen bör inte överstiga 30 mg/dag.

För de olika doseringsalternativen finns följande styrkor tillgängliga: SOMAVERT 10 mg, SOMAVERT 15 mg, SOMAVERT 20 mg, SOMAVERT 25 mg och SOMAVERT 30 mg.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för SOMAVERT för barn i åldern 0 till 17 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen dosjustering behövs.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Läkemedlets säkerhet och effekt vid behandling av patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

Administreringsätt

Pegvisomant ska administreras via subkutan injektion.

Injektionsställe bör varieras varje dag för att motverka lipohypertrofi.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Tumörer som utsöndrar tillväxthormon

Eftersom tumörer som utsöndrar tillväxthormon ibland kan växa och därmed orsaka allvarliga komplikationer (t ex inskränkning av synfältet) är det mycket viktigt att alla patienter övervakas noggrant. Om tecken på tumörtillväxt observeras kan det vara lämpligt med alternativa behandlingsstrategier.

Övervakning av IGF-1 i serum

Pegvisomant är en potent antagonist mot tillväxthormon. Vid tillförelse av detta läkemedel kan underskott på tillväxthormon uppkomma, trots att nivåerna av tillväxthormon i serum är förhöjda. Koncentrationen av IGF-I i serum bör monitoreras och hållas inom normalintervallet för åldern genom justering av pegvisomant-dosen.

Förhöjd ALAT- eller ASAT-nivå

Innan behandling med SOMAVERT inleds ska patientens levervärden i serum testas vid baslinjen (alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), totalt bilirubin (TBIL) och alkaliskt fosfat (ALP)).

Obstruktiv gallsjukdom ska uteslutas hos patienter som har förhöjda ALAT- och ASAT-nivåer eller hos patienter som tidigare behandlats med någon somatostatinanalog. Behandling med pegvisomant ska avbrytas om tecken på leversjukdom kvarstår.

Rekommendationer för insättning av SOMAVERT baserat på levervärden vid baslinjen och rekommendationer för övervakning av levervärden under behandling med SOMAVERT finns i tabell A.

Tabell A: Rekommendationer för insättning av SOMAVERT baserat på levervärden vid baslinjen samt för regelbunden övervakning av levervärden under behandling med SOMAVERT

Levervärden vid baslinjen	Rekommendationer
Normala	<ul style="list-style-type: none">• Kan behandlas med SOMAVERT.• Serumkoncentrationerna av ALAT och ASAT ska mätas med fyra till sex veckors intervall under de första sex månaderna med SOMAVERT-behandling, eller när så är indicerat hos patienter som uppvisar symptom på hepatit..
Förhöjda, men mindre än eller lika med 3 gånger ULN	<ul style="list-style-type: none">• Kan behandlas med SOMAVERT, dock ska leverprover tas varje månad i minst 1 år efter behandlingsstarten och därefter två gånger under det efterföljande året.
Överstiger 3 gånger ULN	<ul style="list-style-type: none">• Ska inte behandlas med SOMAVERT förrän en omfattande utredning fastställt orsaken till patientens leverdysfunktion.• Undersök om kolelitiasis eller koledokolitiasis föreligger, särskilt hos patienter med behandling med somatostatin-analog i anamnesen.

Levervärden vid baslinjen	Rekommendationer
	<ul style="list-style-type: none"> • Baserat på denna utredning, fatta beslut om huruvida SOMATOVERT ska sättas in. • Om man beslutar om behandling ska levervärden och kliniska symtom övervakas mycket noga.

Förkortningar: ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; ULN = övre normalvärde.

Om en patient får förhöjda levervärden eller andra tecken och symtom på leverdysfunktion under behandling med SOMAVERT rekommenderas nedanstående åtgärder (tabell B).

Tabell B: Kliniska rekommendationer vid onormala levervärden under behandling med SOMAVERT

Levervärden och kliniska tecken/symtom	Rekommendationer
Förhöjda, men mindre än eller lika med 3 gånger ULN	<ul style="list-style-type: none"> • Kan fortsätta med SOMAVERT. Leverprover ska dock tas en gång i månaden för kontroll av ev. fortsatta ökning.
Mer än 3 men mindre än 5 gånger ULN (utan tecken/symtom på hepatit eller annan leverskada eller ökning av serum-TBIL)	<ul style="list-style-type: none"> • Kan fortsätta med SOMAVERT. Leverprover ska dock tas en gång i veckan för kontroll av ev. fortsatta ökning (se nedan). • Gör en omfattande leverutredning för att avgöra om det finns någon annan orsak till leverdysfunktion.
Minst 5 gånger ULN, eller förhöjda transaminaser på minst 3 gånger ULN associerat med ökning av serum-TBIL (med eller utan tecken/symtom på hepatit eller annan leverskada)	<ul style="list-style-type: none"> • Sätt ut SOMAVERT omedelbart. • Gör en omfattande leverutredning med flera leverprover i följd för att avgöra om och när serumnivåerna återgår till normalvärdena. • Om levervärdena normaliseras (oavsett om en annan orsak till leverdysfunktionen fastställts), överväg försiktig återinsättning av SOMAVERT, med täta leverprover.
Tecken eller symtom som tyder på hepatit eller annan leverskada (t.ex. gulsot, bilirubinuri, trötthet, illamående, kräkningar, smärta i högra övre kvadranten, ascites, oförklarligt ödem, lätt att få blåmärken)	<ul style="list-style-type: none"> • Starta omedelbart en omfattande leverutredning. • Om leverskada bekräftas ska läkemedlet sättas ut.

Hypoglykemi

I en studie med pegvisomant till diabetespatienter som behandlades med insulin eller perorala antidiabetika iaktogs risk för hypoglykemi hos dessa patienter. Därför kan dosen insulin eller perorala antidiabetika behöva minskas för patienter med akromegali och diabetes mellitus (se avsnitt 4.5).

Förbättrad fertilitet

Den terapeutiska nyttan av en sänkning av nivån av IGF-I, som förbättrar patientens kliniska tillstånd, kan möjligen också medföra en förbättrad fertilitet hos kvinnliga patienter (se avsnitt 4.6).

Graviditet

Kontroll av akromegali kan förbättras under graviditet. Pegvisomant rekommenderas inte under graviditet (se avsnitt 4.6). Om pegvisomant används under graviditet ska IGF-I-nivåerna övervakas noga och pegvisomantdoserna kan behöva justeras (se avsnitt 4.2) baserat på IGF-I-värden.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos. Patienter som äter natriumfattig kost kan informeras om att detta läkemedel är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Det bör övervägas huruvida behandling med somatostatinanaloger bör fortsätta eller ej. Användning av detta läkemedel i kombination med andra läkemedel för behandling av akromegali har ej studerats i större omfattning.

Patienter som får insulin eller perorala antidiabetika kan kräva dosminskningar av dessa aktiva substanser på grund av att pegvisomant påverkar insulinkänsligheten (se avsnitt 4.4).

Pegvisomant har en tydlig strukturell likhet med tillväxthormon, vilket gör att det korsreagerar i kommersiellt tillgängliga analysmetoder för tillväxthormon. Eftersom serumhalten av detta läkemedel vid tillförsel av terapeutiskt verksamma doser normalt är 100 till 1000 gånger högre än de faktiska serumhalter av tillväxthormon som uppträder vid akromegali kommer mätvärdena för tillväxthormon i serum att vara falska vid användning av kommersiellt tillgängliga metoder för analys av tillväxthormon. Behandlingen med pegvisomant bör därför inte monitoreras, eller doserna justeras, baserat på de serumnivåer av tillväxthormon som uppmätts med sådana metoder.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av pegvisomant hos gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

SOMAVERT rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder effektivt preventivmedel.

Om pegvisomant används under graviditet ska IGF-I-nivåerna övervakas noga, särskilt under första trimestern. Det kan vara nödvändigt att justera dosen av pegvisomant under graviditet (se avsnitt 4.4).

Amning

Det finns inga djurstudier med avseende på utsöndring av pegvisomant i bröstmjolk. Kliniska data är för begränsade (ett rapporterat fall) för att dra några slutsatser om utsöndringen av pegvisomant i bröstmjolk hos människa. Pegvisomant bör därför inte ges till ammande kvinnor. Däremot kan amningen fortgå om behandlingen med detta läkemedel avbryts. Ett sådant beslut bör baseras på en bedömning av nyttan av pegvisomant-behandlingen för modern jämfört med nyttan av amningen för barnet.

Fertilitet

Det finns inga data om fertilitet tillgängliga för pegvisomant.

Den terapeutiska nyttan av en sänkning av IGF-I-nivån, vilket resulterar i en förbättring av patientens kliniska tillstånd, kan möjligen också medföra en förbättrad fertilitet hos kvinnliga patienter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Nedanstående lista omfattar biverkningar som iakttagits vid kliniska prövningar med SOMAVERT.

I kliniska studier med patienter som behandlats med pegvisomant (n=550) har den största delen av biverkningarna varit milda till måttliga, pågått under begränsad tid och inte krävt att behandlingen avbryts.

De vanligaste rapporterade biverkningarna som förekom hos $\geq 10\%$ av patienterna med akromegali som behandlades med pegvisomant under de kliniska prövningarna var huvudvärk 25 %, artralgi 16 % och diarré 13 %.

Lista över biverkningar i tabellform

Nedanstående lista innehåller biverkningar som observerats i kliniska prövningar eller spontant rapporterats, klassificerade utifrån organsystem och frekvens.

Biverkningarna är listade enligt följande kategorier:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$

Vanliga: $\geq 1/100$ och $< 1/10$

Mindre vanliga: $\geq 1/1000$ och $< 1/100$

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystemklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ och $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ och $< 1/100$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet			trombocytopeni, leukopeni, leukocytos, hemorragisk diates	
Immunsystemet			överkänslighetsreaktioner ^b	anafylaktisk reaktion ^b , anafylaktoid reaktion ^b
Metabolism och nutrition		hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hypoglykemi, viktökning	hypertriglyceridemi	
Psykiska störningar		mardrömmar	panikattacker, försämrat korttidsminne, apati, förvirring, sömnstörningar, ökad libido	ilska
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	somnolens, tremor, yrsel, hypestesi	narkolepsi, migrän, dysgeusi	
Ögon		ögonsmärta	astenopi	
Öron och balansorgan			Ménières sjukdom	
Hjärtat		perifera ödem		
Blodkärl		hypertoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		dyspné		laryngospasm ^b

Organsystemklass	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 och <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000 och <1/100)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Magtarmkanalen	diarré	kräkningar, förstoppning, illamående, svullen mage, dyspepsi, gasbildning	hemorrojder, ökad salivering, muntorrhet, tandproblem	
Lever och gallvägar		förhöjda leverfunktionsvärden (t ex förhöjda transaminaser) (se avsnitt 4.4)		
Hud och subkutan vävnad		hyperhidros, blåmärken, pruritus ^b , utslag ^b	ansiktsödem, torr hud, ökad tendens till blåmärken, nattliga svettningar, erytem ^b , urtikaria ^b	angioödem ^b
Muskuloskeletala systemet och bindväv	artralgi	myalgi, artrit		
Njurar och urinvägar		hematuri	proteinuri, polyuri, nedsatt njurfunktion	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		reaktioner vid injektionsstället (inklusive överkänslighet vid injektionsstället), blåmärken eller blödningar vid injektionsstället, hypertrofi vid injektionsstället (t.ex. lipohypertrofi) ^a , influensaliknande symtom, trötthet, asteni, feber	känsla av att vara onormal, onormal sårläkning, hunger	

^a Se Beskrivning av utvalda biverkningar nedan.

^b Biverkningar relaterade till överkänslighetsreaktion

Beskrivning av utvalda biverkningar

De flesta av reaktionerna på injektionsstället beskrevs som lokala erytem och ömhet, som avklingade spontant med lokalbehandling av symptomen under fortsatt behandling med pegvisomant. Förekomst av hypertrofi vid injektionsstället, inklusive lipohypertrofi, har noterats.

Hos 16,9 % av patienterna som behandlades med pegvisomant utvecklades isolerade, låga titrer av antikroppar mot tillväxthormon. Den kliniska betydelsen av dessa antikroppar är okänd.

Systemiska överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, laryngospasm,

angioödem, generella hudreaktioner (utslag, erytem, klåda, urtikaria) har rapporterats efter lansering. Vissa patienter behövde sjukhusvård. Vid återadministrering återkom inte symtomen hos alla patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Erfarenheterna från överdosering av pegvisomant är begränsade. I det enda rapporterade fallet av akut överdosering, varvid 80 mg tillfördes varje dag under 7 dagar, upplevde patienten en något ökad trötthet och muntorrhet. Veckan efter att behandlingen avbröts iaktogs följande biverkningar: insomni, ökad trötthet, perifera ödem, tremor och viktökning. Två veckor efter avbruten behandling iaktogs leukocytos och måttliga blödningar från injektions- och venpunktionsställen, som bedömdes kunna vara relaterat till pegvisomant.

Vid överdosering bör tillförseln av detta läkemedel avbrytas och inte återupptas förrän IGF-I-värdena återgått till nivåer inom det normala intervallet eller däröver.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga hypofysframlobens hormoner samt analoger. ATC-kod: H01AX01

Verkningsmekanism

Pegvisomant är en analog till humant tillväxthormon, som genom genteknik förändrats till en antagonist till receptorn för tillväxthormon. Pegvisomant binder till tillväxthormonreceptorerna på cellytan, och blockerar därigenom bindning av tillväxthormon, vilket stör den intracellulära signalöverföringen. Pegvisomant är starkt selektivt för tillväxthormonreceptorn och korsreagerar inte med andra cytokinreceptorer, inklusive prolaktin.

Farmakodynamisk effekt

När effekten av tillväxthormon hämmas av pegvisomant minskar serumnivåerna av insulinliknande tillväxtfaktor I (IGF-I), liksom av andra tillväxthormonkänsliga proteiner, exempelvis fritt IGF-I, den syralabila subenheten till IGF-I (ALS), och insulinliknande tillväxtfaktorbindande protein-3 (IGFBP-3).

Klinisk effekt och säkerhet

112 patienter med akromegali behandlades under 12 veckor i en randomiserad, dubbelblind multicenterstudie, där behandling med placebo och pegvisomant jämfördes. I de grupper som behandlades med pegvisomant noterades vid alla mätningar efter uppmätt basnivå en dosberoende och statistiskt signifikant minskning av genomsnittligt IGF-I ($p < 0,0001$), fritt IGF-I ($p < 0,05$), IGFBP-3 ($p < 0,05$) och ALS ($p < 0,05$). IGF-I i serum hade normaliserats vid provningens slut (vecka 12) hos

9,7 %, 38,5 %, 75 % respektive 82 % av de patienter som fick placebo, 10 mg/dag, 15 mg/dag respektive 20 mg/dag pegvisomant.

Statistiskt signifikanta skillnader mot placebo ($p < 0,05$) observerades i den totala tecken- och symptomskalan, jämfört med placebo, i alla dosgrupperna.

En grupp om 38 personer med akromegali har följts i en öppen långtidsstudie med dositering under minst 12 månader i följd med daglig dosering av pegvisomant (genomsnittlig behandlingstid 55 veckor). Medelvärdet av IGF-I i denna grupp sjönk från 917 ng/ml till 299 ng/ml vid behandling med pegvisomant, varav 92 % erhöll en för åldern normal IGF-I koncentration.

I andra studier och även i Acro-studien normaliserade pegvisomant IGF-1-nivåerna hos en stor procentandel patienter (> 70 %) och minskade nivåerna av plasmaglukos i fasta (FPG) och plasmainsulin i fasta (FPI) signifikant.

Pegvisomant förbättrar även insulinkänsligheten, vilket sannolikt beror på en blockering av GH-receptorerna på vävnader, främst levern men även fettvävnad, njurar och skelettmuskulatur, vilket eliminerar den skadliga effekten av GH på insulinsignaler, lipolys och glukoneogenes. Verkningsmekanismen hos alla dessa effekter är dock ännu inte helt känd. En minskning av dosen insulin eller antidiabetika kan behövas hos med akromegalipatienter med diabetes mellitus (se avsnitt 4.4 och 4.5).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av pegvisomant efter subkutan administrering är långsam och utdragen, och maximal serumkoncentration för pegvisomant uppnås normalt inte förrän 33 – 77 timmar efter tillförelse. Medelvärdet för absorptionen av en subkutan dos var 57 % av värdet efter en intravenös dos.

Distribution

Distributionsvolymen för pegvisomant är relativt liten (7-12 l).

Metabolism

Metabolismen av pegvisomant har ej studerats.

Eliminering

Genomsnittlig totalclearance för pegvisomant efter multipla doser beräknas vara 28 ml/timme vid subkutan dosering av 10 – 20 mg/dag. Njurclearance för pegvisomant är försumbar och svarar för mindre än 1 % av totalclearance. Pegvisomant elimineras långsamt ur serum, normalt med en genomsnittlig beräknad halveringstid i intervallet 74 till 172 timmar efter en eller flera doser.

Linjäritet/icke-linjäritet

Efter enstaka subkutana injektioner av pegvisomant sågs ingen linjäritet med stigande doser på 10, 15 eller 20 mg. Approximativt linjär kinetik observerades vid steady state hos försökspersonerna i farmakokinetikstudierna. 145 patienter erhöll dagliga doser om 10, 15 eller 20 mg i två långtidsstudier. Resultaten visade genomsnittliga serumkoncentrationer av pegvisomant (\pm SD) på ca 8800 ± 6300 , 13200 ± 8000 respektive 15600 ± 10300 ng/ml.

Farmakokinetiken för pegvisomant är likartad för normala friska försökspersoner och för patienter med akromegali, även om personer med högre kroppsvikt tenderar att ha en högre totalclearance för pegvisomant än lättare personer, och kan därför behöva större doser av pegvisomant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data indikerar inte några särskilda risker för människa, baserat på studier av toxicitet vid upprepad dosering till råttor och apa. På utpräglade farmakologiska effekter hos apa har dock systemisk exposition större än den som erhålls hos patienter vid terapeutiska doser ej studerats.

Malignt fibröst histiocytom associerat med fibros och histiocytär inflammation har observerats vid injektionsstället hos hanråttor i karcinogenicitetstudien vid exponeringsnivåer motsvarande tre gånger den humana exponeringen, baserat på medelplasmakoncentrationen i två långtidsstudier med den dagliga dosen 30 mg. Resultatets relevans för människa är för närvarande inte känd. Den ökade incidensen av tumörer vid injektionsstället orsakades sannolikt av irritation och rättans höga känslighet för upprepade subkutana injektioner.

Studier av tidig embryonal utveckling och embryofetal utveckling utfördes på dräktiga kaniner med pegvisomant i subkutana doser på 1, 3 och 10 mg/kg/dag. Det fanns inga tecken på teratogena effekter i samband med administrering av pegvisomant under organbildningen. Vid 10 mg/kg/dag (6 gånger den högsta terapeutiska dosen till människa baserat på kroppsytan) observerades en ökad postimplantationsförlust i båda studierna. Ingen fertilitetsstudie har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Glycin

Mannitol (E421)

Dinatriumfosfat, vattenfri

Natriumdivätefosfat, monohydrat

Vätska:

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter beredning skall lösningen användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskorna med pulver i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskorna i kartongen. Ljuskänsligt.

Kartongen som innehåller SOMAVERT injektionsflaskor med pulver kan förvaras i rumstemperatur vid högst 25 °C under en period på högst 30 dagar. Använd senast-datum ska anges på kartongen (högst 30 dagar från det datum då den togs ut ur kylskåpet). Injektionsflaskorna måste skyddas mot ljus och får inte ställas tillbaka i kylskåpet. SOMAVERT injektionsflaskor med pulver ska kasseras om de inte används inom 30 dagar i rumstemperatur eller vid utgångsdatumet som finns tryckt på kartongen, beroende på vilket som kommer först.

Förvara förfylld spruta/sprutor vid högst 30 °C eller i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.

Efter beredning:

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 mg eller 15 mg eller 20 mg eller 25 mg eller 30 mg pegvisomant i pulver i en injektionsflaska (typ I flintglas) med propp (klorbutylgummi) och 1ml lösningsmedel (vatten för injektionsvätskor) i en förfylld spruta (typ I borosilikatglas) med en propp (brombutylgummi) och ett spetslock (bromobutylgummi). Färgen på det skyddande plastlocket anger produktens styrka.

SOMAVERT 10 mg och 15 mg

Förpackningsstorlek med 30 injektionsflaskor, förfyllda sprutor och nålar med skydd.

SOMAVERT 20 mg, 25 mg och 30 mg

Förpackningsstorlek med 1 och 30 injektionsflaskor, förfyllda sprutor och nålar med skydd.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

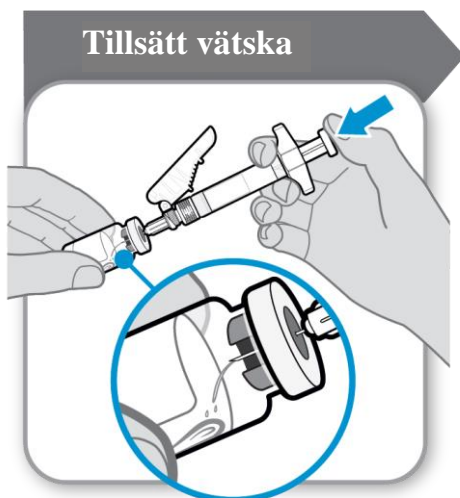
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Sprutan och nålen med skydd som används för att administrera injektionen tillhandahålls med läkemedlet.

Sprutlocket måste tas av från den förfyllda sprutan innan den medföljande nålen med skydd sätts fast. Bryt av sprutlocket. Sprutan ska hållas upprätt för att undvika läckage och sprutans ände får inte vidröra något.



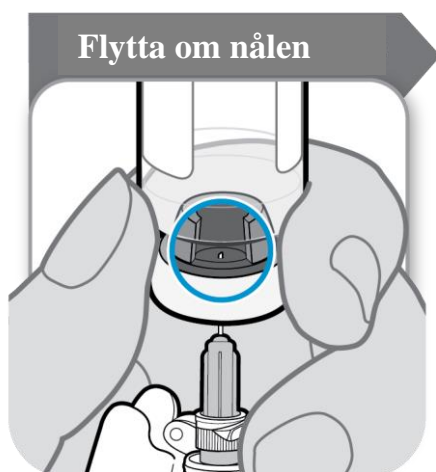
Pulvret ska lösas upp med 1 ml spädningsvätska. Vid tillsats av spädningsvätskan från sprutan ska injektionsflaskan och sprutan hållas i en vinkel som visas i bilden nedan.



Tillsätt spädningsvätskan till injektionsflaskan med pulver. Spädningsvätskan ska långsamt tömmas i injektionsflaskan för att undvika risken för skumbildning. Det skulle göra läkemedlet oanvändbart. Lös pulvret i vattnet genom långsam rotation av flaskan. Flaskan ska inte skakas, eftersom detta kan göra att den aktiva substansen denatureras.

Efter beredning ska den beredda lösningen inspekteras visuellt före administrering för att se om den innehåller några främmande partiklar eller om det finns några synliga förändringar. Om så är fallet ska läkemedlet kasseras.

Vänd på injektionsflaskan med sprutan fortfarande införd i injektionsflaskan innan det upplösta SOMAVERT dras in. Säkerställ att mellanrummet i proppen syns enligt bilden nedan:



Dra nålen nedåt så att nålspetsen är vid sin lägsta punkt i vätskan. Dra försiktigt ut kolven i sprutan för att dra ut läkemedlet ur injektionsflaskan. Om luft syns i sprutan ska du knacka på sprutcyllindern så att bubblorna stiger uppåt och sedan försiktigt trycka ut bubblorna i injektionsflaskan.

Vik nålskyddet över nålen och se till att det klickar på plats, före kassering av sprutan och nålen. Sprutan och nålen får aldrig återanvändas.

Endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 november 2002
Datum för den senaste förnyelsen: 20 september 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.6.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.