

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SOMAVERT 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
SOMAVERT 15 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
SOMAVERT 20 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
SOMAVERT 25 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile
SOMAVERT 30 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SOMAVERT 10 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

Un flaconcino contiene 10 mg di pegvisomant.

Dopo ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 10 mg di pegvisomant.*

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino di polvere da 10 mg contiene 0,4 mg di sodio.

SOMAVERT 15 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

Un flaconcino contiene 15 mg di pegvisomant.

Dopo ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 15 mg di pegvisomant.*

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino di polvere da 15 mg contiene 0,4 mg di sodio.

SOMAVERT 20 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

Un flaconcino contiene 20 mg di pegvisomant.

Dopo ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 20 mg di pegvisomant.*

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino di polvere da 20 mg contiene 0,4 mg di sodio.

SOMAVERT 25 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

Un flaconcino contiene 25 mg di pegvisomant.

Dopo ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 25 mg di pegvisomant.*

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino di polvere da 25 mg contiene 0,5 mg di sodio.

SOMAVERT 30 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

Un flaconcino contiene 30 mg di pegvisomant.

Dopo ricostituzione, 1 mL di soluzione contiene 30 mg di pegvisomant.*

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino di polvere da 30 mg contiene 0,6 mg di sodio.

*prodotto in cellule di *Escherichia coli* con la tecnica del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile (polvere per preparazione iniettabile).

La polvere è da bianca a leggermente biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti adulti con acromegalia, che non hanno risposto in modo adeguato ad intervento chirurgico e/o a radioterapia, e per i quali un'appropriata terapia farmacologica con analoghi della somatostatina si è dimostrata inefficace nel normalizzare le concentrazioni di IGF-1 o è risultata non tollerata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve iniziare sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento dell'acromegalia.

Posologia

Una dose iniziale di 80 mg di pegvisomant deve essere somministrata per via sottocutanea sotto controllo medico. Successivamente, SOMAVERT 10 mg, ricostituito in 1 mL di solvente, deve essere somministrato una volta al giorno mediante iniezione sottocutanea.

Aggiustamenti posologici devono essere basati sui livelli sierici di IGF-1. Le concentrazioni sieriche di IGF-1 devono essere misurate ogni quattro - sei settimane e la dose deve essere adeguata con incrementi di 5 mg/giorno per mantenere la concentrazione sierica di IGF-1 nei limiti di normalità relativi all'età e per mantenere una risposta terapeutica ottimale.

Valutazione dei livelli basali degli enzimi epatici prima di iniziare il trattamento con SOMAVERT
Prima di iniziare il trattamento con SOMAVERT, i pazienti devono essere sottoposti a una valutazione basale degli esami di funzionalità epatica (LT) [alanina aminotransferasi (ALT) sierica, aspartato aminotransferasi (AST), bilirubina totale (TBIL) sierica e fosfatasi alcalina (ALP)]. Per raccomandazioni relative all'inizio del trattamento con SOMAVERT sulla base di LT e al monitoraggio di tali esami durante il trattamento, consultare la Tabella A in *Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego* (4.4).

La dose massima non deve superare i 30 mg/giorno.

Per i differenti regimi posologici sono disponibili i seguenti dosaggi: SOMAVERT 10 mg, SOMAVERT 15 mg, SOMAVERT 20 mg, SOMAVERT 25 mg e SOMAVERT 30 mg.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di SOMAVERT nei bambini di età compresa tra 0 e 17 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Compromissione epatica o renale

La sicurezza e l'efficacia di SOMAVERT in pazienti con compromissione renale o epatica non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Pegvisomant deve essere somministrato per iniezione sottocutanea.

Il sito di iniezione deve essere cambiato giornalmente per prevenire la formazione di lipoipertrofia.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Tumori secernenti ormone della crescita (GH)

Poiché i tumori ipofisari GH secernenti possono talvolta espandersi causando gravi complicazioni (es. difetti del campo visivo), è fondamentale che tutti i pazienti siano attentamente controllati. Qualora dovessero essere individuate evidenze di espansione del tumore, potrebbe essere consigliabile optare per procedure alternative.

Monitoraggio di IGF-1 sierico

Pegvisomant è un potente antagonista dell'azione dell'ormone della crescita. La somministrazione di questo medicinale può causare una condizione di deficit di ormone della crescita, nonostante la presenza di elevati livelli sierici dello stesso. Le concentrazioni sieriche di IGF-1 devono essere monitorate e mantenute nei limiti di normalità relativi all'età del paziente mediante aggiustamento della dose di pegvisomant.

Innalzamento di ALT o di AST

Prima di iniziare il trattamento con SOMAVERT, i pazienti devono essere sottoposti a una valutazione basale degli esami di funzionalità epatica [alanina aminotransferasi (ALT) sierica, aspartato aminotransferasi (AST), bilirubina totale (TBIL) sierica e fosfatasi alcalina (ALP)].

La presenza di patologia ostruttiva delle vie biliari deve essere esclusa nei pazienti con innalzamento di ALT e AST o nei pazienti trattati in precedenza con qualsiasi analogo della somatostatina. La somministrazione di pegvisomant deve essere sospesa se persistono segni di malattia epatica. Per raccomandazioni relative all'inizio del trattamento con SOMAVERT sulla base di LT e al monitoraggio di tali livelli durante il trattamento, consultare la Tabella A.

Tabella A: Raccomandazioni per l'inizio del trattamento con SOMAVERT sulla base degli esami di funzionalità epatica al basale e per il monitoraggio periodico di tali esami durante il trattamento con SOMAVERT

Livelli di LT	Raccomandazioni
Normali	<ul style="list-style-type: none">• Trattamento con SOMAVERT consentito.• Le concentrazioni plasmatiche di ALT e AST devono essere monitorate ad intervalli di 4-6 settimane per i primi 6 mesi di trattamento con SOMAVERT, o in qualsiasi momento nei pazienti che presentano sintomi suggestivi di epatite.
Elevati, ma inferiori o	<ul style="list-style-type: none">• Trattamento con SOMAVERT consentito; tuttavia,

Livelli di LT	Raccomandazioni
uguali a 3 volte l'ULN	monitorare LT mensilmente per almeno 1 anno dopo l'inizio della terapia e quindi due volte l'anno nell'anno successivo.
Superiori a 3 volte l'ULN	<ul style="list-style-type: none"> • Non iniziare il trattamento con SOMAVERT fino a quando una valutazione diagnostica completa non stabilisca la causa della disfunzione epatica del paziente. • Determinare se sono presenti colelitiasi o coledocolitiasi, in particolare nei pazienti con anamnesi di precedente terapia con analoghi della somatostatina. • Sulla base della valutazione diagnostica, valutare l'inizio della terapia con SOMAVERT. • Se si decide di iniziare il trattamento, è necessario monitorare molto attentamente LT e i sintomi clinici.

Abbreviazioni: ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi; LT = esami di funzionalità epatica; ULN= limite superiore alla norma.

Se un paziente mostra innalzamento dei livelli degli esami di funzionalità epatica (LT) o qualsiasi altro segno o sintomo di disfunzione epatica durante il trattamento con SOMAVERT, si raccomanda la seguente gestione del paziente (Tabella B).

Tabella B. Raccomandazioni cliniche basate su risultati alterati degli esami di funzionalità epatica durante il trattamento con SOMAVERT

Livelli di LT e segni/sintomi clinici	Raccomandazioni
Elevati, ma inferiori o uguali a 3 volte l'ULN	<ul style="list-style-type: none"> • È possibile continuare la terapia con SOMAVERT. Tuttavia, monitorare LT mensilmente per determinare se si verificano ulteriori innalzamenti.
Superiori a 3 ma inferiori a 5 volte l'ULN (senza segni/sintomi di epatite o altro danno epatico, o innalzamento della TBIL sierica)	<ul style="list-style-type: none"> • È possibile continuare la terapia con SOMAVERT. Tuttavia, monitorare LT settimanalmente per determinare se si verificano ulteriori innalzamenti (vedere di seguito). • Eseguire una valutazione diagnostica completa del fegato per verificare se sia presente una causa alternativa di disfunzione epatica.
Almeno 5 volte l'ULN, o innalzamento delle transaminasi almeno 3 volte l'ULN associato a qualsiasi innalzamento della TBIL sierica (con o senza segni/sintomi di epatite o altro danno epatico)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere immediatamente il trattamento con SOMAVERT. • Eseguire una valutazione diagnostica completa del fegato, inclusi controlli seriali di LT, per determinare se e quando i livelli plasmatici tornano alla normalità. • Se LT si normalizzano (indipendentemente dal fatto che venga individuata una causa alternativa di disfunzione epatica), valutare di riprendere con prudenza la terapia con SOMAVERT, con un monitoraggio frequente di tali esami.
Segni o sintomi suggestivi di epatite o altro danno epatico (ad es. itterizia, bilirubinuria, stanchezza,, nausea, vomito, dolore al quadrante addominale superiore destro, ascite, edema inspiegabile, facilità alle ecchimosi)	<ul style="list-style-type: none"> • Eseguire immediatamente una valutazione diagnostica completa del fegato. Se il danno epatico è confermato, è necessario sospendere il farmaco.

Ipglicemia

Gli studi condotti con pegvisomant in pazienti diabetici trattati con insulina o con medicinali ipoglicemizzanti orali hanno evidenziato il rischio di ipoglicemia in questa popolazione. Quindi nei

pazienti acromegalici con diabete mellito, può essere necessaria una riduzione della dose di insulina o di medicinali ipoglicemizzanti (vedere paragrafo 4.5).

Miglioramento della fertilità

I benefici terapeutici di una riduzione della concentrazione di IGF-1 che si manifestano nel miglioramento delle condizioni cliniche del paziente potrebbero potenzialmente migliorare anche la fertilità nelle pazienti (vedere paragrafo 4.6).

Gravidanza

Il controllo dell'acromegalia può migliorare durante la gravidanza. Pegvisomant non è raccomandato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6). Se pegvisomant viene utilizzato durante la gravidanza, i livelli di IGF-1 devono essere attentamente monitorati e potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di pegvisomant (vedere paragrafo 4.2) in base ai valori di IGF-1.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose. I pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio possono essere informati che questo medicinale è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Si deve valutare se proseguire il trattamento con gli analoghi della somatostatina. L'uso di questo medicinale in combinazione ad altri medicinali per il trattamento dell'acromegalia non è stato studiato in modo approfondito.

I pazienti in trattamento con insulina o con medicinali ipoglicemizzanti orali possono necessitare di una riduzione della dose di questi medicinali a causa dell'effetto di pegvisomant sulla sensibilità all'insulina. (vedere paragrafo 4.4).

Pegvisomant è strutturalmente molto simile all'ormone della crescita, è pertanto possibile una reazione crociata nei test per il dosaggio dell'ormone della crescita disponibili in commercio. Dato che le concentrazioni sieriche terapeuticamente efficaci di questo medicinale sono da 100 a 1000 volte superiori alle effettive concentrazioni sieriche di ormone della crescita riscontrate negli acromegalici, le determinazioni delle concentrazioni sieriche di ormone della crescita risulterebbero falsate nei test per il dosaggio dell'ormone della crescita disponibili in commercio. Il trattamento con pegvisomant non deve quindi essere monitorato o modificato sulla base delle concentrazioni sieriche di ormone della crescita risultanti da tali determinazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di pegvisomant in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

SOMAVERT non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Se pegvisomant viene utilizzato durante la gravidanza, i livelli di IGF-1 devono essere attentamente monitorati, in particolare durante il primo trimestre. Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di pegvisomant durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

L'escrezione di pegvisomant nel latte materno non è stata studiata negli animali. I dati clinici sono troppo limitati (un caso segnalato) per trarre qualsiasi conclusione sull'escrezione di pegvisomant nel latte materno. Pertanto, pegvisomant non deve essere utilizzato durante l'allattamento. Tuttavia, l'allattamento può proseguire se il trattamento con questo medicinale viene interrotto: questa decisione deve tenere conto del beneficio della terapia con pegvisomant per la madre e del beneficio dell'allattamento per il bambino.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità per pegvisomant.

I benefici terapeutici di una riduzione della concentrazione di IGF-1, che determina un miglioramento delle condizioni cliniche del paziente, potrebbero potenzialmente migliorare anche la fertilità nelle pazienti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi per valutare gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'elenco sottoriportato riporta le reazioni avverse osservate negli studi clinici con SOMAVERT.

In studi clinici, per pazienti trattati con pegvisomant (n=550), la maggioranza di reazioni avverse a pegvisomant sono state di grado da lieve a moderato, di durata limitata e non è stato necessario interrompere il trattamento.

Le reazioni avverse più comunemente riportate, osservate in una percentuale $\geq 10\%$ dei pazienti con acromegalia trattati con pegvisomant durante gli studi clinici, sono state mal di testa 25%, artralgia 16% e diarrea 13%.

Tabella delle reazioni avverse

La lista di seguito riportata contiene le reazioni avverse riscontrate negli studi clinici o quelle segnalate spontaneamente, classificate per sistemi, organi e frequenza.

Gli eventi avversi sono elencati secondo le seguenti categorie di frequenza:

Molto comune: $\geq 1/10$

Comune: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Non comune: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per Sistemi ed Organi	Molto comune: $\geq 1/10$	Comune: $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non comune: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			trombocitopenia, leucopenia,	

Classificazione per Sistemi ed Organi	Molto comune: $\geq 1/10$	Comune: $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non comune: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
			leucocitosi, diatesi emorragica	
Disturbi del sistema immunitario			reazioni di ipersensibilità ^b	reazione anafilattica ^b , reazione anafilattoide ^b
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		ipercolesterolemia, iperglicemia, ipoglicemia, peso aumentato	ipertrigliceridemia	
Disturbi psichiatrici		sogni anomali	attacco di panico, perdita della memoria a breve termine, apatia, confusione, disturbo del sonno, libido aumentata	collera
Patologie del sistema nervoso	cefalea	sonnolenza, tremori, capogiro, ipoestesia	narcolessia, emicrania, disgeusia	
Patologie dell'occhio		dolore oculare	astenopia	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			malattia di Meniere	
Patologie cardiache		edema periferico		
Patologie vascolari		ipertensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		dispnea		laringospasmo ^b
Patologie gastrointestinali	diarrea	vomito, stipsi, nausea, distensione dell'addome, dispepsia, flatulenza	emorroidi, ipersecrezione salivare, bocca secca, patologia dei denti	
Patologie epatobiliari		alterazioni dei test di funzionalità epatica (ad es. aumento delle transaminasi) (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		iperidrosi, contusione, prurito ^b , eruzione cutanea ^b	edema facciale, cute secca, tendenza all'ecchimosi aumentata, sudorazioni notturne, eritema ^b , orticaria ^b	angioedema ^b
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	artralgia	mialgia, artrite		
Patologie renali e urinarie		ematuria	proteinuria, poliuria, compromissione	

Classificazione per Sistemi ed Organi	Molto comune: $\geq 1/10$	Comune: $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non comune: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
			renale	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		reazione in sede di iniezione (inclusa ipersensibilità in sede di iniezione), ecchimosi o sanguinamento in sede di iniezione, ipertrofia in sede di iniezione (ad es. lipoipertrofia) ^a , sindrome simil-influenzale, stanchezza, astenia, piressia	sensibilità anormale, alterata cicatrizzazione, fame	

^aVedere di seguito Descrizione delle reazioni avverse segnalate

^bReazioni avverse correlate a reazioni di ipersensibilità

Descrizione delle reazioni avverse segnalate

La maggioranza delle reazioni in sede di iniezione sono state caratterizzate da eritemi locali e dolorabilità, risoltisi spontaneamente con trattamento sintomatico locale, mentre la terapia con pegvisomant veniva continuata. Sono stati osservati casi di ipertrofia in sede di iniezione, inclusa lipoipertrofia.

Nel 16,9% dei pazienti trattati con pegvisomant si è osservato lo sviluppo di isolati anticorpi anti-ormone della crescita a basso titolo. Non è noto il significato clinico di questi anticorpi.

Reazioni di ipersensibilità a livello sistemico, incluse reazioni anafilattiche/anafilattoidi, laringospasmo, angioedema, reazioni generalizzate della cute (eruzione cutanea, eritema, prurito, orticaria) sono state segnalate nell'uso dopo la commercializzazione. Per alcuni pazienti è stata necessaria l'ospedalizzazione. Dopo una nuova somministrazione, i sintomi non si sono ripresentati in tutti i pazienti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Esiste un'esperienza limitata di sovradosaggio con pegvisomant. È stato riportato un caso di sovradosaggio acuto con somministrazione di 80 mg/giorno per 7 giorni, in cui il paziente ha lamentato un leggero aumento della stanchezza e bocca secca. Nella settimana successiva all'interruzione del trattamento, le reazioni avverse osservate sono state: insonnia, aumento della fatica, edema periferico, tremore ed aumento di peso. Dopo due settimane dall'interruzione del trattamento, è stata osservata leucocitosi e un moderato sanguinamento nel sito di iniezione e di puntura venosa, che sono stati considerati possibilmente correlati a pegvisomant.

In caso di sovradosaggio, la somministrazione di questo medicinale deve essere interrotta e non deve essere ripristinata finché i livelli di IGF-1 non rientrino entro o sopra il range di normalità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri ormoni del lobo anteriore dell'ipofisi e analoghi, codice ATC: H01AX01.

Meccanismo d'azione

Pegvisomant è un analogo dell'ormone della crescita umano geneticamente modificato, che agisce come antagonista del recettore dell'ormone della crescita. Pegvisomant si lega ai recettori dell'ormone della crescita sulle superfici cellulari, dove blocca il legame con l'ormone della crescita e interferendo con la trasduzione del segnale intracellulare dell'ormone della crescita. Pegvisomant è altamente selettivo per il recettore del GH e non reagisce in modo crociato con altri recettori citochinici, inclusa la prolattina.

Effetti farmacodinamici

L'inibizione dell'azione dell'ormone della crescita con pegvisomant porta ad una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di IGF-1 (insulin-like growth factor-I), come anche di altre proteine plasmatiche responsive all'ormone della crescita quali IGF-1 libero, ALS (subunità acido-labile di IGF-1) e IGFBP-3 (insulin like growth factor binding protein 3).

Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, comparativo tra pegvisomant e placebo, sono stati trattati pazienti acromegalici (n=112) per 12 settimane. Nel gruppo dei pazienti trattati con pegvisomant, durante tutte le visite successive alla basale, sono state osservate riduzioni statisticamente significative dose-dipendenti dei livelli medi di IGF-1 ($p<0,0001$), di IGF-1 libero ($p<0,05$), di IGFBP-3 ($p<0,05$) e di ALS ($p<0,05$). Le IGF-1 sieriche si sono normalizzate alla fine dello studio (12^a settimana) nel 9,7 %, 38,5 %, 75% e nel 82% dei soggetti trattati rispettivamente con placebo, con 10 mg/giorno, 15 mg/giorno o 20 mg/giorno pegvisomant.

In tutti i gruppi sono state osservate differenze statisticamente significative ($p<0,05$) rispetto al placebo nel miglioramento del punteggio relativo a segni e a sintomi clinici per tutti i gruppi di dose.

Un gruppo di 38 soggetti acromegalici è stato seguito in uno studio a lungo termine, aperto, dose-titolato per almeno 12 mesi consecutivi di dosaggio giornaliero con pegvisomant (media = 55 settimane). La concentrazione media di IGF-1 in questo gruppo veniva ridotta da 917 ng/ml a 299 ng/ml durante il trattamento con pegvisomant, con il 92% che raggiungeva una concentrazione di IGF-1 normale (aggiustata per l'età).

In diversi studi e anche in Acrostudy, pegvisomant ha normalizzato i livelli di IGF-1 in un'alta percentuale di pazienti (>70%) e ha ridotto significativamente i livelli di glicemia plasmatica a digiuno (FPG) e di insulina plasmatica a digiuno (FPI).

Inoltre, pegvisomant migliora la sensibilità all'insulina e ciò probabilmente è dovuto a un blocco dei recettori del GH sui tessuti, principalmente il fegato e anche il tessuto adiposo, i reni e i muscoli scheletrici, eliminando così l'effetto dannoso del GH sul signaling dell'insulina, sulla lipolisi e sulla gluconeogenesi. Tuttavia, il meccanismo d'azione di tutti questi effetti non è ancora stato definito con certezza. Nei pazienti affetti da acromegalia con diabete mellito potrebbe essere necessaria una riduzione delle dosi di insulina o di medicinali ipoglicemizzanti (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea l'assorbimento di pegvisomant è lento e prolungato e il picco delle concentrazioni plasmatiche è stato generalmente ottenuto dopo 33-77 ore dalla somministrazione. Il grado medio di assorbimento di una dose sottocutanea è stato del 57% rispetto ad una dose endovenosa.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione di pegvisomant è relativamente piccolo (7-12 L).

Biotrasformazione

Il metabolismo di pegvisomant non è stato studiato.

Eliminazione

La clearance media sistemica di pegvisomant a seguito di dosi multiple è stimata essere 28 mL/h per dosi sottocutanee tra 10 e 20 mg/die. La clearance renale di pegvisomant è trascurabile ed è meno dell'1% della clearance sistemica. Pegvisomant è lentamente eliminato dal plasma con stime medie di emivita variabili generalmente da 74 a 172 ore a seguito sia di dosi singole che multiple.

Linearità/Non linearità

Dopo singola somministrazione per via sottocutanea di pegvisomant è stata osservata una cinetica non lineare con dosi crescenti di 10, 15 o 20 mg. Negli studi di farmacocinetica di popolazione è stata osservata una farmacocinetica approssimativamente lineare allo steady state. I dati in 2 studi a lungo termine su una popolazione di 145 pazienti che avevano ricevuto dosi giornaliere di pegvisomant di 10, 15 o 20 mg, hanno dimostrato che le concentrazioni seriche medie (\pm SD) di pegvisomant sono state rispettivamente di circa 8800 ± 6300 , 13200 ± 8000 e 15600 ± 10300 ng/mL.

Le farmacocinetiche di pegvisomant sono simili in volontari sani normali e in pazienti acromegalici, sebbene individui con peso maggiore tendano ad avere una clearance sistemica di pegvisomant più alta rispetto ad individui di peso minore e quindi potrebbero richiedere dosi più elevate di pegvisomant.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici basati su studi di tossicità a dosi ripetute nel ratto e nella scimmia non hanno rivelato particolari rischi per l'uomo. Tuttavia, a causa dell'elevata risposta farmacologica nella scimmia, non sono state studiate esposizioni sistemiche più alte di quelle raggiunte nei pazienti trattati alle dosi terapeutiche.

Nello studio di carcinogenesi sul ratto, con livelli di esposizione equivalenti a tre volte l'esposizione nell'uomo, calcolata sulla base delle concentrazioni medie plasmatiche in due studi a lungo termine con un dosaggio giornaliero di 30 mg, sono stati osservati casi di istiocitomi fibrosi maligni associati a fibrosi e infiammazione istiocitica nel sito di iniezione nei ratti maschi. Il significato di questo dato per l'uomo non è al momento conosciuto. L'aumentata incidenza di tumori nel sito di iniezione è stata molto probabilmente causata dall'irritazione e dall'elevata sensibilità del ratto a ripetute iniezioni sottocutanee.

Sono stati condotti studi sullo sviluppo embrionale precoce e sullo sviluppo embrio-fetale in coniglie gravide trattate con pegvisomant a dosi sottocutanee di 1, 3 e 10 mg/kg/die. Non ci sono state evidenze di effetti teratogeni associati alla somministrazione di pegvisomant durante l'organogenesi. A 10 mg/kg/die (6 volte la dose terapeutica massima per l'uomo in base alla superficie corporea), è stato

osservato un aumento della perdita post-impianto in entrambi gli studi. Non sono stati condotti studi sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Glicina

Mannitolo (E421)

Sodio fosfato dibasico anidro

Sodio fosfato monobasico monoidrato

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo ricostituzione, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare i flaconcini di polvere in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Conservare i flaconcini nelle confezioni che si trovano all'interno dell'imballaggio principale per proteggere il medicinale dalla luce.

Le confezioni contenenti i flaconcini di SOMAVERT polvere possono essere conservate a temperatura ambiente fino a un massimo di 25°C per un periodo di tempo non superiore a 30 giorni. La data limite per l'utilizzo dei flaconcini deve essere riportata sulla confezione, calcolando 30 giorni dalla data di rimozione dal frigorifero. I flaconcini devono essere protetti dalla luce e non devono essere nuovamente riposti in frigorifero. I flaconcini di polvere SOMAVERT devono essere smaltiti se non utilizzati entro i 30 giorni di conservazione a temperatura ambiente o entro la data di scadenza stampata sulla confezione o, a seconda di quale delle due eventualità si verifichi prima.

Conservare le siringhe preriempite a temperatura inferiore a 30°C o conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Dopo ricostituzione:

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 mg o 15 mg o 20 mg o 25 mg o 30 mg di pegvisomant in polvere in un flaconcino (vetro tipo I) con tappo (gomma clorobutilica) e 1 mL di solvente (acqua per preparazioni iniettabili) in una siringa preriempita (vetro tipo I borosilicato) con un tappo a stantuffo (gomma bromobutilica) e un cappuccio (gomma bromobutilica). Il colore del cappuccio di plastica di protezione è specifico per ciascun dosaggio del prodotto.

SOMAVERT 10 mg e 15 mg

Confezioni da 30 flaconcini, siringhe preriempite e aghi di sicurezza.

SOMAVERT 20 mg, 25 mg e 30 mg

Confezioni da 1 e 30 flaconcini, siringhe preriempite e aghi di sicurezza.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

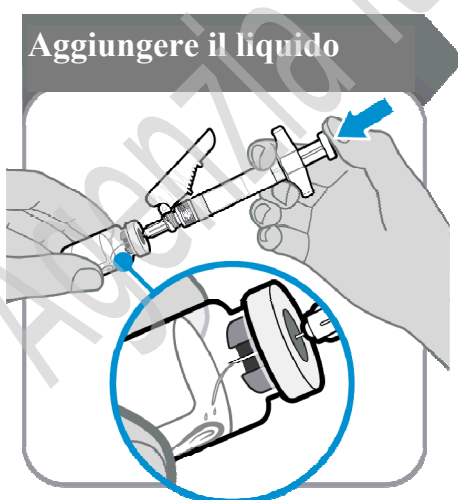
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La siringa e l'ago di sicurezza usati per somministrare l'iniezione sono forniti insieme al medicinale.

Prima di inserire l'ago di sicurezza fornito, rimuovere il cappuccio dalla siringa preriempita spezzandolo. La siringa deve essere tenuta in posizione verticale per evitare perdite e l'estremità non deve entrare in contatto con nulla.



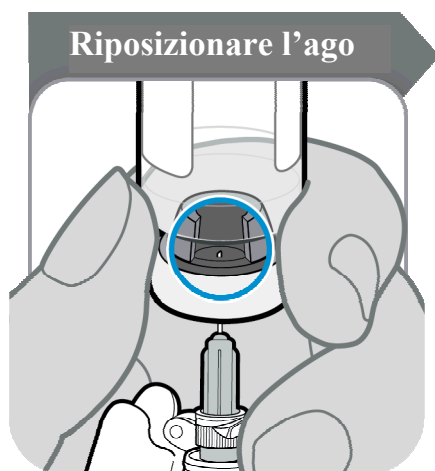
La polvere deve essere ricostituita usando 1 mL di solvente. Quando si aggiunge il solvente dalla siringa, il flaconcino e la siringa devono essere inclinati come mostrato nella figura qui sotto.



Aggiungere il solvente al flaconcino di polvere. Il solvente deve essere svuotato nel flaconcino lentamente per evitare l'eventuale formazione di schiuma. Questo renderebbe il medicinale inutilizzabile. Sciogliere delicatamente la polvere con un movimento rotatorio lento. Non agitare con forza, ciò potrebbe causare la denaturazione del principio attivo.

Dopo ricostituzione e prima della somministrazione la soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per rilevare la presenza di materiale particellare estraneo o di qualsiasi altro cambiamento nell'aspetto. In entrambi i casi, il medicinale deve essere scartato.

Prima di aspirare la polvere disciolta di SOMAVERT, capovolgere il flaconcino con la siringa ancora inserita e accertarsi che lo spazio nel tappo di gomma sia visibile, come mostrato nella figura qui sotto:



Tirare l'ago verso il basso in modo che la punta dell'ago si trovi al punto più basso nel liquido. Estrarre lentamente il pistone della siringa per aspirare il medicinale dal flaconcino. Se è visibile dell'aria nella siringa, picchiettare lentamente per far risalire le bolle sulla superficie, e quindi spingerle delicatamente fuori all'interno del flaconcino.

Prima di eliminare la siringa e l'ago, piegare la protezione dell'ago sopra l'ago e assicurarsi che sia bloccata. La siringa e l'ago non devono essere mai riutilizzati

Solo per monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 novembre 2002

Data del rinnovo più recente: 20 settembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agencia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Agencia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Pfizer Health AB
Mariefredsvagen 37
645 41 Strängnäs
Svezia

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlanda

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
B-2870 Puurs,
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell’Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco