

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SOMAVERT 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
SOMAVERT 15 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
SOMAVERT 20 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
SOMAVERT 25 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
SOMAVERT 30 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

SOMAVERT 10 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas indeholder 10 mg pegvisomant.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml injektionsvæske 10 mg pegvisomant.*

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas med pulver af styrken 10 mg indeholder 0,4 mg natrium.

SOMAVERT 15 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas indeholder 15 mg pegvisomant.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml injektionsvæske 15 mg pegvisomant.*

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas med pulver af styrken 15 mg indeholder 0,4 mg natrium.

SOMAVERT 20 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas indeholder 20 mg pegvisomant.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml injektionsvæske 20 mg pegvisomant.*

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas med pulver af styrken 20 mg indeholder 0,4 mg natrium.

SOMAVERT 25 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas indeholder 25 mg pegvisomant.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml injektionsvæske 25 mg pegvisomant.*

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas med pulver af styrken 25 mg indeholder 0,5 mg natrium.

SOMAVERT 30 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas indeholder 30 mg pegvisomant.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml injektionsvæske 30 mg pegvisomant.*

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas med pulver af styrken 30 mg indeholder 0,6 mg natrium.

*produceret i *Escherichia coli*-celler ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektionsvæske).

Pulveret er hvidt til svagt rødt.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af voksne patienter med akromegali som ikke har responderet tilstrækkeligt på kirurgi og/eller strålebehandling, og hvor medicinsk behandling med somatostatinanaloger ikke normaliserede IGF-1-koncentrationerne eller ikke blev tolereret.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør initieres under overvågning af en læge, der har erfaring med behandling af akromegali.

Dosering

Der gives en startdosis på 80 mg pegvisomant subkutan under lægeovervågning. Herefter administreres SOMAVERT 10 mg rekonstitueret i 1 ml solvens 1 gang dagligt som subkutan injektion.

Dosisjusteringer bør baseres på serum-IGF-1-niveauer. IGF-1-koncentrationerne i serum bør måles hver 4.-6. uge, og der bør foretages passende trinvis dosisforøgelse på 5 mg/dag for at holde serum-IGF-1-koncentrationen indenfor det aldersjusterede normalområde og for at opretholde optimal terapeutisk respons.

Vurdering af baselineværdier for leverenzymet inden behandling med SOMAVERT

Inden behandling med SOMAVERT bør patientens baselineværdier for leverfunktionstests [serumkoncentrationer af alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT), total bilirubin (TBIL) og alkalisk fosfatase (ALP)] vurderes. Anbefalinger vedrørende start af behandling på basis af leverfunktionstests ved baseline samt for monitorering af leverfunktionstests under behandling med SOMAVERT ses i Tabel A under *Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen (pkt. 4.4)*.

Den maksimale dosis bør ikke overstige 30 mg/dag.

Til de forskellige doseringsregimer findes følgende styrker: SOMAVERT 10 mg, SOMAVERT 15 mg, SOMAVERT 20 mg, SOMAVERT 25 mg og SOMAVERT 30 mg.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og effekt af SOMAVERT hos børn i alderen 0-17 år er ikke fastlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat lever- eller nyrefunktion

Sikkerhed og effekt af SOMAVERT hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens er ikke fastlagt.

Administration

Pegvisomant skal administreres som subkutan injektion.

Injektionssted bør varieres dagligt for at forhindre lipohypertrofi.

Instruktioner vedrørende rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Væksthormonsecernerende tumorer

Eftersom væksthormonsecernerende hypofysetumorer sommetider kan vokse og forårsage alvorlige komplikationer (f.eks. synsfeltsdefekter), er det af afgørende vigtighed, at alle patienter omhyggeligt overvåges. Hvis der viser sig tegn på tumorvækst, kan alternative fremgangsmåder være tilrådelige.

Serum-IGF-1-monitorering

Pegvisomant er en potent antagonist til væksthormonvirkning. Der kan opstå en væksthormonmangeltilstand efter administration af dette lægemiddel på trods af forhøjede serumniveauer af væksthormon. Serum-IGF-1-koncentrationer bør monitoreres og holdes indenfor det aldersjusterede normalområde ved at justere dosis af pegvisomant.

Stigninger i ALAT eller ASAT

Inden behandling med SOMAVERT initieres bør patientens baselineværdier for leverfunktionstests [serumkoncentrationer af alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT), total bilirubin (TBIL) og alkalinfosfatase (ALP)] vurderes.

Obstruktiv galdegangslidelse bør udelukkes hos patienter med forhøjede ALAT- eller ASAT-tal eller hos patienter, som tidligere har været i behandling med en somatostatinanalog. Administration af pegvisomant bør seponeres ved vedvarende tegn på leversygdom.

Anbefalinger vedrørende start af behandling på basis af leverfunktionstests ved baseline samt for monitorering af leverfunktionstests under behandling med SOMAVERT ses i Tabel.

Tabel A: Anbefalinger for indledning af behandling med SOMAVERT på basis af baseline-og for periodisk monitorering af LTs under behandling med SOMAVERT

LT-niveauer ved baseline	Anbefalinger
Normale	• Behandling med SOMAVERT kan initieres. • Serumkoncentrationer af ALAT og ASAT bør monitoreres med 4-6 ugers intervaller i de første 6 måneder af behandling med SOMAVERT, eller når som helst patienterne viser symptomer, der tyder på hepatitis.
Forhøjede, men lavere end eller lig med 3x ULN	• Behandling med SOMAVERT kan initieres. LTs skal dog monitoreres månedligt i mindst 1 år efter indledning af behandling og derefter

	halvårligt det følgende år.
Højere end 3x ULN	• Initier ikke behandling med SOMAVERT, før en omfattende udredning har fastslået årsagen til patientens leverdysfunktion. • Bestem, om der er galdesten eller sten i galdevejene til stede, især hos patienter som tidligere har været i behandling med en somatostatinanalog. • Beslutning om, hvorvidt behandling med SOMAVERT skal indledes, træffes på basis af udredningen. • Hvis det besluttes at behandle, bør LTs og kliniske symptomer monitoreres nøje.

Forkortelser: ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartattransaminase; LT = leverfunktionstest; ULN = øvre normalgrænse.

Hvis en patient udvikler forhøjede værdier for leverfunktionstests eller andre symptomer på leverdysfunktion under behandling med SOMAVERT, anbefales følgende patienthåndtering (Tabel B).

Tabel B. Kliniske anbefalinger på basis af abnorme resultater af leverfunktionstest under behandling med SOMAVERT

LT-niveauer og kliniske symptomer	Anbefalinger
Forhøjede, men lavere end eller lig med 3x ULN	• Kan fortsætte behandling med SOMAVERT. LTs skal dog monitoreres månedligt for at bestemme, om der sker yderligere stigninger.
Højere end 3x men lavere end 5x ULN (uden symptomer på hepatitis eller anden leverskade eller stigning i TBIL i serum)	• Kan fortsætte behandling med SOMAVERT. LTs skal dog monitoreres ugentligt for at bestemme, om der sker yderligere stigninger (se nedenfor). • Foretag en omfattende hepatisk udredning for at afgøre, om der er en alternativ årsag til leverdysfunktion til stede.
Mindst 5x ULN eller forhøjede værdier for transaminase på mindst 3x ULN associeret med en øgning af TBIL i serum (med eller uden symptomer på hepatitis eller anden leverskade)	• Seponer straks SOMAVERT. • Foretag en omfattende hepatisk udredning, herunder serielle LTs, for at bestemme om og hvornår serumniveauerne vender tilbage til normalt niveau. • Hvis LTs normaliseres (uanset om der er fundet en alternativ årsag til leverdysfunktionen), overvej da forsigtig genoptagelse af behandling med SOMAVERT, med hyppig LT-monitorering.
Symptomer, der tyder på hepatitis eller anden leverskade (f.eks. gulsot, bilirubinuri, træthed, kvalme, opkastning, smerter i øvre højre kvadrant, ascites, uforklaret ødem, øget tendens til blå mærker)	• Foretag straks en omfattende hepatisk udredning. • Hvis leverskade bekræftes, bør lægemidlet seponeres.

Hypoglykæmi

Et forsøg med pegvisomant til diabetikere, der blev behandlet med enten insulin eller orale antidiabetika, viste en risiko for hypoglykæmi hos denne population. Det kan derfor være nødvendigt at reducere dosis af insulin eller orale antidiabetika hos patienter med akromegali og diabetes mellitus (se pkt. 4.5).

Forbedret fertilitet

De terapeutiske fordele ved en reduktion af IGF-1-koncentrationen, som resulterer i en forbedring af patientens kliniske tilstand, kan muligvis også forbedre fertiliteten hos kvindelige patienter (se pkt. 4.6).

Graviditet

Kontrollen med akromegali kan forbedres under en graviditet. Pegvisomant anbefales ikke under graviditet (se pkt. 4.6). Hvis pegvisomant anvendes under graviditet, skal IGF-1-niveauerne monitoreres nøje, og pegvisomantdoserne skal eventuelt justeres (se pkt. 4.2) ud fra IGF-1-værdierne.

Indhold af natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre en 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis. Patienter, som skal have diæt med lavt natriumindhold, kan oplyses om, at dette lægemiddel i det væsentlige er natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsforsøg. Det bør overvejes om behandling med somatostatinanaloger skal fortsættes. Brug af dette lægemiddel i kombination med anden medicin til behandling af akromegali er ikke blevet grundigt undersøgt.

Patienter, der får insulin eller orale hypoglykæmiske lægemidler, kan få behov for dosisreduktion af disse lægemidler på grund af pegvisomants påvirkning af insulinfølsomheden (se pkt. 4.4).

Pegvisomant har signifikant strukturlighed med væksthormon, hvilket forårsager krydsreaktion med markedsførte væksthormonassays. Eftersom serumkoncentrationerne af terapeutisk effektive doser af dette lægemiddel generelt er 100-1000 gange højere end de aktuelle serumkoncentrationer af væksthormon hos patienter med akromegali, vil målinger af serumkoncentrationer af væksthormon med markedsførte væksthormonassays give falske værdier. Behandlingen med pegvisomant bør derfor ikke monitoreres eller justeres på basis af serumkoncentrationer af væksthormon målt ved hjælp af disse assays.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af pegvisomant til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

SOMAVERT bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker prævention.

Hvis pegvisomant bruges under graviditet, skal IGF-1-niveauerne monitoreres nøje, især i første trimester. Det kan være nødvendigt at justere pegvisomantdosen under graviditet (se pkt. 4.4).

Amning

Udskillelse af pegvisomant i mælk har ikke været undersøgt i dyr. De kliniske data er for begrænsede (1 tilfælde) til, at der kan drages konklusioner, om pegvisomant udskilles i human mælk. Derfor bør pegvisomant ikke anvendes af ammende kvinder. Amning kan dog fortsættes, såfremt behandlingen med dette lægemiddel seponeres. En sådan beslutning bør tages på baggrund af en afvejning af fordele ved fortsat behandling med pegvisomant af kvinden samt fordele for barnet ved amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om fertilitet for pegvisomant.

De terapeutiske fordele ved at reducere IGF-1-koncentrationen, som medfører en forbedring af patientens kliniske tilstand, kan muligvis også forbedre fertiliteten hos kvindelige patienter.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Listen nedenfor indeholder bivirkninger set i kliniske forsøg med SOMAVERT.

I kliniske forsøg med patienter behandlet med pegvisomant (n=550) var hovedparten af pegvisomants bivirkninger milde til moderate i styrke, af begrænset varighed og krævede ikke seponering af behandlingen.

De hyppigst rapporterede bivirkninger i de kliniske forsøg, der forekom hos $\geq 10\%$ af de pegvisomant-behandlede akromegalipatienter, hovedpine 25%, artralgi 16% og diarré 13%.

Bivirkningstabel

Listen nedenfor indeholder bivirkninger set i kliniske forsøg eller spontant indberettet, inddelt efter organklasse og frekvens.

Bivirkninger bliver nævnt i overensstemmelse med følgende kategorier:

Meget almindelig:	$\geq 1/10$
Almindelig:	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Ikke almindelig:	$\geq 1/1.000$ til $< 1/100$
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	

Systemorganklasse	Meget almindelig: $\geq 1/10$	Almindelig: $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Ikke almindelig: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Blod og lymfesystem			Trombocytopeni, leukopeni, leukocytose, hæmoragisk diatese	
Immunsystemet			Overfølsomhedsreaktioner ^b	Anafylaktisk reaktion ^b , anafylaktoid reaktion ^b
Metabolisme og ernæring		Hyperkolesterolæmi, hyperglykæmi, øget vægt	Hypertriglyceridæmi	
Psyriske forstyrrelser		Abnorme drømme	Angstanfald, dårlig korttidshukommelse, apati, konfusion, søvnforstyrrelser, øget libido	Vrede

Systemorganklasse	Meget almindelig: ≥ 1/10	Almindelig: ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig: ≥ 1/1.000 til < 1/100	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Nervesystemet	Hovedpine	Søvnighed, tremor, svimmelhed, hypæstesi	Narkolepsi, migræne, smagsforstyrrelser	
Øjne		Øjensmerter	Astenopi	
Øre og labyrint			Ménière's sygdom	
Hjerte		Perifert ødem		
Vaskulære sygdomme		Hypertension		
Luftveje, thorax og mediastium		Dyspnø		Laryngospasme ^b
Mave-tarmkanalen	Diarré	Opkastning, forstoppelse, kvalme, abdominal distension, dyspepsi, flatulens	Hæmorider, hypersalivation, mundtørhed, tandproblemer	
Lever og galdeveje		Abnorme leverfunktionstest (f.eks. aminotransferasestigning) (se pkt. 4.4)		
Hud og subkutane væv		Hyperhidrose, kontusion, kløe ^b , udslæt ^b	Ansigtssødemer, tør hud, øget tendens til blå mærker, nattesved, erythem ^b , urticaria ^b	Angioødem ^b
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Myalgi, artrit		
Nyrer og urinveje		Hæmaturi	Proteinuri, polyuri, nedsat nyrefunktion	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Reaktion på injektionsstedet (inklusive overfølsomhedsreaktion på injektionsstedet), blå mærker eller blødning på injektionsstedet, hypertrofi på injektionsstedet (f.eks. lipohypertrofi ^b , influenza-lignende	Følelse af at være unormal, svækket sårheling, sult	

Systemorganklasse	Meget almindelig: ≥ 1/10	Almindelig: ≥ 1/100 til < 1/10	Ikke almindelig: ≥ 1/1.000 til < 1/100	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
		sygdom, træthed, asteni, pyreksi		

^a se beskrivelse af udvalgte bivirkninger nedenfor.

^b Bivirkninger relateret til hypersensibilitet

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De fleste reaktioner på injektionsstedet var karakteriseret som lokalt erythem og ømhed, der blev afhjulpet med lokal symptomatisk behandling, mens behandling med pegvisomant fortsatte. Der er set forekomst af hypertrofi, inklusive lipohypertrofi, på injektionsstedet.

Udviklingen af isolerede lav-titer antivæksthormonantistoffer blev observeret hos 16,9% af patienterne behandlet med pegvisomant. Den kliniske betydning af disse antistoffer er ukendt.

Systemiske overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, laryngospasme, angioødem, generaliserede hudreaktioner (udslæt, erytem, kløe, urticaria), er rapporteret efter markedsføring. Hos nogle patienter krævede dette hospitalsindlæggelse. Ved re-administration vendte symptomerne ikke tilbage hos alle patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering af pegvisomant. Ved den eneste rapporterede hændelse med akut overdosering, hvor der blev administreret 80 mg/dag i 7 dage, oplevede patienten en let forøget træthed og mundtørhed. I ugen efter seponering af behandlingen blev bivirkningerne søvnmangel, øget træthed, perifert ødem, tremor og vægtøgning noteret. To uger efter behandlingens ophør, blev leucocytose og moderat blødning fra injektions- og venepunktursteder observeret, hvilket blev betragtet som muligvis relateret til pegvisomant.

I tilfælde af overdosering bør administration af dette lægemiddel seponeres og bør ikke genoptages, før IGF-1-niveauerne igen er indenfor eller over det normale område.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Somatropinantagonister ATC-kode: H01AX01

Virkningsmekanisme

Pegvisomant er en human væksthormonanalogue, der ved genetisk manipulation er omdannet til en væksthormonreceptorantagonist. Pegvisomant binder sig til væksthormonreceptorer på celleoverflader, hvor det blokerer væksthormonbinding og på denne måde interfererer med intracellulær væksthormonsignaltransduktion. Pegvisomant er højselektiv for væksthormonreceptoren og krydsreagerer ikke med andre cytokinreceptorer, inklusiv prolaktin.

Farmakodynamisk virkning

Hæmning af væksthormonvirkning med pegvisomant fører til fald i serumkoncentrationer af insulinlignende vækstfaktor-1 (IGF-1), såvel som andre væksthormonreagerende serumproteiner såsom frit IGF-1, IGF-1's syrelabile subunit (ALS) og insulinlignende vækstfaktorbindende protein-3 (IGFBP-3).

Klinisk effekt og sikkerhed

Patienter med akromegali (n=112) blev behandlet i en 12 ugers randomiseret, dobbelt-blind, multicenterundersøgelse, hvor placebo og pegvisomant blev sammenlignet. I grupperne behandlet med pegvisomant blev der ved alle besøg efter baseline set dosisafhængige, statistisk signifikante reduktioner i middel IGF-1 ($p<0,0001$), frit IGF-1 ($p<0,05$), IGFBP-3 ($p<0,05$) og ALS ($p<0,05$). Serum-IGF-1 var normaliseret ved undersøgelsens slutning (uge 12) hos 9,7%, 38,5%, 75% og 82% af patienterne behandlet med hhv. placebo, pegvisomant 10 mg/dag, 15 mg/dag eller 20 mg/dag.

Der ses statistisk signifikante forskelle fra placebo ($p<0,05$) i forbedring af totale symptomer for alle doseringsgrupper sammenlignet med placebo.

En kohorte på 38 patienter med akromegali er fulgt i en åben langtidsundersøgelse med dosistitrering i mindst 12 på hinanden følgende måneder med daglige pegvisomantdoser (gennemsnitlig 55 uger). Middel IGF-1-koncentrationen i denne kohorte i pegvisomantbehandling strakte sig fra 917-299 ng/ml, og 92% opnåede normal (aldersjusteret) IGF-1-koncentration.

I forskellige forsøg og også i Acrostudy blev pegvisomant IGF-1-niveauerne hos en høj procentdel af patienterne (> 70%) normaliseret og fastende plasmagluucose (FPG) og fastende plasmainsulin (FPI) blev signifikant reduceret.

Pegvisomant forbedrer også insulinfølsomheden. Dette skyldes sandsynligvis en blokade af væksthormonreceptorerne på væv, hovedsageligt i leveren og også i fedtvæv, nyrer og skeletmuskulatur, hvilket eliminerer væksthormonets skadelige virkning på insulinisering, lipolyse og gluconeogenese. Virkningsmekanismen for alle disse virkninger kendes imidlertid ikke med sikkerhed. Det kan være nødvendigt at reducere dosis af insulin eller orale antidiabetika hos patienter med akromegali og diabetes mellitus (se pkt. 4.4 og 4.5).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Pegvisomants absorption efter subkutan administration er langsom og forlænget, og maksimale serumkoncentrationer af pegvisomant opnås generelt ikke før 33-77 timer efter administration. Den gennemsnitlige absorptionsgrad for en subkutan dosis er 57% i forhold til en intravenøs dosis.

Fordeling

Pegvisomants tilsyneladende fordelingsvolumen er relativt lille (7-12 l).

Biotransformation

Pegvisomants metabolisme er ikke undersøgt.

Elimination

Pegvisomants gennemsnitlige totale systemiske clearance efter multiple doser estimeres til 28 ml/time for subkutane doser fra 10-20 mg/dag. Den renale clearance af pegvisomant er ubetydelig og udgør mindre end 1% af den totale clearance. Pegvisomant udskilles langsomt fra serum, med gennemsnitlige halveringstidsestimater på 74-172 timer efter enten enkeltdosis eller multiple doser.

Linearitet/non-linearitet

Efter en enkelt subkutan administration af pegvisomant er der ikke observeret nogen linearitet ved stigende doser af 10, 15 eller 20 mg. Tilnærmet lineær farmakokinetik er observeret ved steady-state i farmakokinetiske populationsundersøgelser. Data fra 2 langtidsforsøg med 145 patienter, der dagligt fik doser på 10, 15 eller 20 mg, viste en gennemsnitlig serumkoncentration ($\pm$ SD) af pegvisomant på hhv. cirka 8800 ± 6300 , 13200 ± 8000 og 15600 ± 10300 ng/ml.

Pegvisomants farmakokinetik er den samme hos normale raske frivillige forsøgspersoner og hos patienter med akromegali, selvom tungere personer har en tendens til en højere total clearance af pegvisomant end lettere personer, og derfor måske behøver større pegvisomantdosser.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra forsøg ved gentagen dosistoksicitet hos rotter og aber. På grund af det markante farmakologiske respons i aber, har systemisk eksponering, større end den opnået i patienter ved terapeutiske doser, imidlertid ikke været undersøgt.

Malignt fibrøst histiocytom forbundet med fibrose og histiocytær inflammation blev set ved injektionsstedet hos handyr i toksicitetsforsøg på rotter ved doser svarende til 3 gange højere end den humane eksponering, beregnet ud fra gennemsnitlige plasmakoncentrationer i 2 langtidsundersøgelser med daglige doser på 30 mg. Om dette respons er relevant for mennesker, er på nuværende tidspunkt ikke kendt. Den øgede forekomst af tumorer på injektionsstedet skyldtes formentlig irritation og rottens høje følsomhed over for gentagne subkutane injektioner.

Der er gennemført forsøg af embryoets tidlige udvikling og den embryoføtale udvikling hos drægtige kaniner med pegvisomant i subkutane doser på 1, 3 og 10 mg/kg/dag. Der er ingen dokumentation for teratogene virkninger, som kan være forbundet med administration af pegvisomant under organogenese. Ved 10 mg/kg/dag (6 gange den maksimale humane terapeutiske dosis på basis af legemsoverfladeareal) blev der observeret en stigning i postimplantationstab i begge forsøg. Der er ikke gennemført fertilitetsforsøg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver:

Glycin

Mannitol (E421)

Dinatriumphosphat, vandfri

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat

Solvens:

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger forsøg af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Produktet skal anvendes umiddelbart efter rekonstitution.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevar hætteglassene i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasene i kartonen(-erne) for at beskytte mod lys.

Kartonen(-erne) med hætteglas med SOMAVERT pulver kan opbevares ved stuetemperatur op til maksimalt 25 °C i en enkelt periode på op til 30 dage. Sidste anvendelsesdag skal skrives på kartonen (op til 30 dage fra datoen, den blev taget ud af køleskabet). Hætteglas(sene) skal beskyttes mod lys og må ikke stilles tilbage i køleskabet. Hætteglas med SOMAVERT pulver skal bortskaffes, hvis de ikke anvendes inden for 30 dage ved stuetemperatur, eller hvis udløbsdatoen, der er trykt på kartonen, overskrides, alt efter hvad der kommer først.

Opbevar de fyldte injektionssprøjter under 30°C eller i køleskab (2°C–8°C). Må ikke nedfryses.

Efter rekonstitution

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg eller 30 mg pegvisomant som pulver i et hætteglas (type I-flintglas) med en prop (chlorbutylgummi) og 1 ml solvens (vand til injektionsvæsker) i en fyldt injektionssprøjte (type I-borsilicatglas) med en prop (brombutylgummi) og påsat hætte (brombutyl-gummi). Farven på plastikbeskyttelseslåget er specifik for lægemidlets styrke.

SOMAVERT 10 mg og 15 mg

Pakningsstørrelse på 30 hætteglas, fyldte injektionssprøjter og sikkerhedskanyler.

SOMAVERT 20 mg, 25 mg og 30 mg

Pakningsstørrelser på 1 og 30 hætteglas, fyldt(e) injektionssprøjte(r) og sikkerhedskanyle(r).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

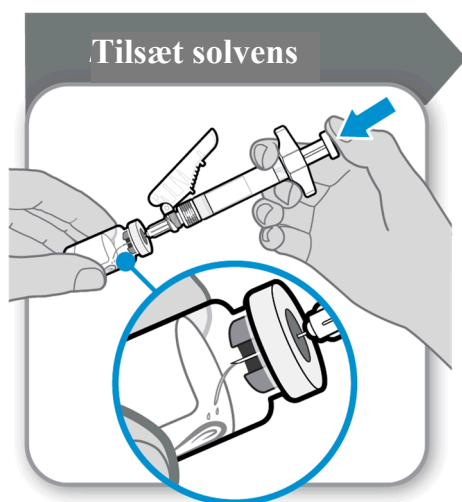
6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Lægemidlet leveres med den injektionssprøjte og sikkerhedskanyle, som bruges til at administrere injektionen.

Hætten på injektionssprøjten skal fjernes, inden den medfølgende sikkerhedskanyle påsættes den fyldte injektionssprøjte. Hætten fjernes ved at knække den af. Injektionssprøjten skal holdes opret for at undgå sivning, og spidsen af injektionssprøjten må ikke komme i berøring med noget.



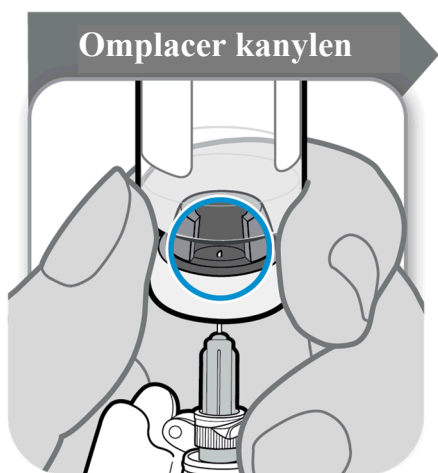
Pulveret skal rekonstitueres med 1 ml solvens. Ved tilsætning af solvens skal hætteglasset og injektionssprøjten holdes på skrå som vist på nedenstående billede.



Tilsæt solvens til hætteglasset med pulver. Solvensen skal tilsættes hætteglasset langsomt for at undgå skumdannelse, da dette gør lægemidlet uanvendeligt. Opløs pulveret forsigtigt med en langsom, roterende bevægelse. Hætteglasset må ikke rystes kraftigt, da dette kan medføre denaturering af det aktive stof.

Efter rekonstitution og inden administration skal injektionsvæsken kontrolleres visuelt for fremmede partikler og ændring af fysisk udseende . Hvis dette er tilfældet, skal lægemidlet kasseres.

Inden udtrækning af det opløste SOMAVERT skal hætteglasset med den påsatte injektionssprøjte vendes på hovedet, og det skal sikres, at mellemrummet i proppen kan ses som vist i nedenstående billede:



Træk kanylen ned således, at kanylens spids er på det laveste niveau i væsken. Træk langsomt stemplet i injektionssprøjten tilbage for at trække lægemidlet ud af hætteglasset. Hvis du bemærker luftbobler i injektionssprøjten, skal du banke forsigtigt på cylinderen, så luftboblerne stiger op i toppen, og derefter forsigtigt skubbe boblerne op i hætteglasset.

Fold kanylebeskytteren over kanylen og sørg for, at den klikker på plads, inden injektionssprøjten og kanylen bortskaffes. Injektionssprøjten og kanylen må aldrig genbruges.

Kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/02/240/001 10 mg 30 hætteglas
EU/1/02/240/002 15 mg 30 hætteglas
EU/1/02/240/004 20 mg 1 hætteglas
EU/1/02/240/003 20 mg 30 hætteglas
EU/1/02/240/009 25 mg 1 hætteglas

EU/1/02/240/010 25 mg 30 hætteglas
EU/1/02/240/011 30 mg 1 hætteglas
EU/1/02/240/012 30 mg 30 hætteglas

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. november 2002

Dato for seneste fornyelse: 20. september 2007

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

16. juni 2022

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.