ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

SOMAVERT 10 mg pó e solvente para solução injetável
SOMAVERT 15 mg pó e solvente para solução injetável
SOMAVERT 20 mg pó e solvente para solução injetável
SOMAVERT 25 mg pó e solvente para solução injetável
SOMAVERT 30 mg pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

SOMAVERT 10 mg pó e solvente para solução injetável
Um frasco para injetáveis contém 10 mg de pegvisomant.
Após reconstituição, 1 ml de solução contém 10 mg de pegvisomant.*

Excipiente com efeito conhecido

A concentração de 10 mg do medicamento contém 0,4 mg de sódio por frasco de pó.

SOMAVERT 15 mg pó e solvente para solução injetável
Um frasco para injetáveis contém 15 mg de pegvisomant.
Após reconstituição, 1 ml de solução contém 15 mg de pegvisomant.*

Excipiente com efeito conhecido

A concentração de 15 mg do medicamento contém 0,4 mg de sódio por frasco de pó.

SOMAVERT 20 mg pó e solvente para solução injetável
Um frasco para injetáveis contém 20 mg de pegvisomant.
Após reconstituição, 1 ml de solução contém 20 mg de pegvisomant.*

Excipiente com efeito conhecido

A concentração de 20 mg do medicamento contém 0,4 mg de sódio por frasco de pó.

SOMAVERT 25 mg pó e solvente para solução injetável
Um frasco para injetáveis contém 25 mg de pegvisomant.
Após reconstituição, 1 ml de solução contém 25 mg de pegvisomant.*

Excipiente com efeito conhecido

A concentração de 25 mg do medicamento contém 0,5 mg de sódio por frasco de pó.

SOMAVERT 30 mg pó e solvente para solução injetável
Um frasco para injetáveis contém 30 mg de pegvisomant.
Após reconstituição, 1 ml de solução contém 30 mg de pegvisomant.*

Excipiente com efeito conhecido

A concentração de 30 mg do medicamento contém 0,6 mg de sódio por frasco de pó.

*produzido em células de *Escherichia coli* por tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável (pó para uso injetável).

O pó é branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de doentes adultos com acromegalia que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e/ou radioterapia e nos quais um tratamento médico apropriado com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações de IGF-I ou não foi tolerado.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a vigilância de um médico experiente no tratamento da acromegalia.

Posologia

Deve administrar-se uma dose de carga de 80 mg de pegvisomant, por via subcutânea, sob vigilância médica. Após esta dose, deve administrar-se SOMAVERT 10 mg reconstituído em 1 ml de solvente por injeção subcutânea, uma vez por dia.

Os ajustes posológicos devem ser baseados nos níveis séricos de IGF-I. As concentrações séricas de IGF-I devem ser doseadas todas as quatro a seis semanas e devem ser feitos ajustes de dose apropriados por aumentos de 5 mg por dia, de modo a manter a concentração sérica de IGF-I dentro do intervalo normal ajustado à idade e manter uma resposta terapêutica ótima.

Avaliação dos níveis basais de enzimas hepáticas antes do início do tratamento com SOMAVERT

Antes do início do tratamento com SOMAVERT, os níveis séricos basais dos testes da função hepática (TFH) [alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina total (BILT) e fosfatase alcalina (ALP)] dos doentes devem ser avaliados. Para recomendações relativas ao início do tratamento com SOMAVERT baseadas nos TFH basais e para recomendações sobre a monitorização dos TFH durante o tratamento com SOMAVERT, consulte a Tabela A em *Advertências e precauções especiais de utilização (4.4)*.

A dose máxima não deve exceder os 30 mg por dia.

Estão disponíveis as seguintes dosagens para os diferentes regimes terapêuticos: SOMAVERT 10 mg, SOMAVERT 15 mg, SOMAVERT 20 mg, SOMAVERT 25 mg e SOMAVERT 30 mg.

População pediátrica
A segurança e eficácia de SOMAVERT em crianças com 0 a 17 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Idosos
Não é necessário ajuste de dose.

Compromisso hepático ou renal
Não se estabeleceu a segurança e eficácia do SOMAVERT em doentes com insuficiência renal ou hepática.

Modo de administração

O pegvisomant deve ser administrado por injeção subcutânea.

Deve variar diariamente o local da injeção de modo a prevenir a lipo-hipertrofia.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Tumores secretores da hormona de crescimento

Dado que os tumores da hipófise secretores de hormona de crescimento podem, por vezes, expandir-se, causando complicações graves (por ex., deficiências a nível do campo visual) é essencial que todos os doentes sejam monitorizados cuidadosamente. Caso surjam evidências de expansão tumoral, poderão ser aconselháveis procedimentos alternativos.

Monitorização da IGF-1 sérica

O pegvisomant é um antagonista potente da ação da hormona de crescimento. A administração deste medicamento pode induzir um estado de deficiência em hormona de crescimento, apesar da presença de níveis séricos elevados de hormona de crescimento. As concentrações séricas de IGF-I devem ser monitorizadas e mantidas dentro do intervalo normal ajustado à idade, através do ajuste da dose de pegvisomant.

Elevação da ALT ou AST

Antes do início do tratamento com SOMAVERT, os níveis séricos basais dos testes da função hepática (TFH) [alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina total (BILT) e fosfatase alcalina (ALP)] dos doentes devem ser avaliados.
Deve-se excluir a possibilidade de doença obstrutiva do trato biliar em doentes com ALT e AST elevadas ou em doentes com uma história anterior de tratamento com qualquer análogo da somatostatina. Deve-se suspender a administração do pegvisomant, caso persistam sinais de doença hepática.
Para recomendações relativas ao início do tratamento com SOMAVERT baseadas nos TFH basais e para recomendações sobre a monitorização dos TFH durante o tratamento com SOMAVERT, consulte a Tabela A.

Tabela A: Recomendações para início do tratamento com SOMAVERT baseadas nos TFH basais e para a monitorização periódica dos TFH durante o tratamento com SOMAVERT

Níveis basais dos TFH	Recomendações
Normal	• O tratamento com SOMAVERT é possível. • As concentrações séricas de ALT e AST devem ser monitorizadas em intervalos de 4 a 6 semanas durante os primeiros 6 meses de tratamento com SOMAVERT, ou a qualquer momento em doentes que apresentem sintomas sugestivos de hepatite.

Níveis basais dos TFH	Recomendações
Elevados, mas iguais ou inferiores a 3 x LSN	• O tratamento com SOMAVERT é possível. No entanto, deve monitorizar mensalmente os TFH durante pelo menos 1 ano após o início da terapêutica e, em seguida, semestralmente durante o ano seguinte.
Superiores a 3 x LSN	• Não tratar com SOMAVERT até que um exame detalhado estabeleça a causa da disfunção hepática do doente. • Determinar a presença de colelitíase ou coledocolitíase, especialmente em doentes com história de terapêutica prévia com análogos da somatostatina. • Com base no exame detalhado, considerar o início da terapêutica com SOMAVERT. • Se a decisão for tratar, os TFH e os sintomas clínicos devem ser cuidadosamente monitorizados.

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato transaminase; TFH = testes da função hepática; LSN = limite superior do normal.

Se um doente apresentar TFH elevados, ou quaisquer outros sinais ou sintomas de disfunção hepática durante o tratamento com SOMAVERT, é recomendado o seguinte controlo do doente (Tabela B).

Tabela B. Recomendações clínicas baseadas em resultados alterados nos testes da função hepática durante o tratamento com SOMAVERT

Níveis dos TFH e sinais/sintomas clínicos	Recomendações
Elevados, mas iguais ou inferiores a 3 x LSN	• Pode continuar a terapêutica com SOMAVERT. No entanto, os TFH devem ser monitorizados mensalmente para determinar se ocorrem novos aumentos.
Superiores a 3 x mas inferiores a 5 x LSN (sem sinais/sintomas de hepatite ou outra lesão hepática, nem aumento da BILT sérica)	• Pode continuar a terapêutica com SOMAVERT. No entanto, os TFH devem ser monitorizados semanalmente para determinar se ocorrem novos aumentos (consulte abaixo). • Realizar um exame hepático detalhado para determinar se existe alguma causa subjacente alternativa para a disfunção hepática.
Pelo menos 5 x LSN, ou elevações das transaminases pelos menos 3 x LSN associadas a um aumento da BILT sérica (com ou sem sinais/sintomas de hepatite ou outra lesão hepática)	• Descontinuar o tratamento com SOMAVERT imediatamente. • Realizar um exame hepático detalhado, incluindo TFH sequenciais, para determinar se e quando os níveis séricos voltam ao normal. • Se os TFH normalizarem (independentemente de ser identificada uma causa subjacente alternativa para a disfunção hepática), considere o reinício cauteloso da terapêutica com SOMAVERT, com monitorização frequente dos TFH.
Sinais ou sintomas sugestivos de hepatite ou de outra lesão hepática (p. ex., icterícia, bilirrubinúria, fadiga, náuseas, vómitos, dor no quadrante superior direito, ascite, edema inexplicável, tendência aumentada para o aparecimento de hematomas)	• Realizar imediatamente um exame hepático detalhado. • Se for confirmada uma lesão hepática, o medicamento deve ser descontinuado.

Hipoglicemia

O estudo realizado com pegvisomant em doentes diabéticos tratados tanto com insulina como com medicamentos hipoglicemiantes orais revelou o risco de hipoglicémia nesta população. Assim, em doentes acromegálicos com diabetes *mellitus*, pode ser necessária a diminuição das doses de insulina ou de medicamentos hipoglicemiantes orais (ver secção 4.5).

Fertilidade melhorada

Os benefícios terapêuticos da redução da concentração de IGF-I, que origina a melhoria da condição clínica dos doentes, também podem potencialmente melhorar a fertilidade em doentes do sexo feminino (ver secção 4.6).

Gravidez

O controlo da acromegalia pode melhorar durante a gravidez. O pegvisomant não é recomendado durante a gravidez (ver secção 4.6). Se o pegvisomant for utilizado durante a gravidez, os níveis de IGF-I devem ser monitorizados atentamente, podendo ser necessário ajustar as doses de pegvisomant (ver secção 4.2) com base nos valores de IGF-I.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose. Os doentes com dietas com baixo teor em sódio podem ser informados de que este medicamento é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Deve ser considerado se o tratamento com análogos da somatostatina deve ou não continuar. A utilização deste medicamento em associação com outros medicamentos para o tratamento da acromegalia não foi exaustivamente estudada.

Os doentes com terapêutica concomitante de insulina ou medicamentos hipoglicemiantes orais podem necessitar de redução da dose destas substâncias ativas, devido ao efeito do pegvisomant sobre a sensibilidade à insulina (ver secção 4.4).

O pegvisomant tem uma semelhança estrutural significativa com a hormona de crescimento, pelo que provoca reações cruzadas com os testes de hormona de crescimento disponíveis no mercado. Uma vez que as concentrações séricas de doses terapêuticas deste medicamento são geralmente 100 a 1000 vezes superiores às concentrações séricas reais de hormona de crescimento em doentes com acromegalia, as determinações das concentrações séricas de hormona de crescimento vão ser falsamente registadas ao utilizar testes de doseamento de hormona de crescimento disponíveis no mercado. O tratamento com pegvisomant não deve ser monitorizado ou ajustado com base nas concentrações séricas de hormona de crescimento registadas com estes testes.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados provenientes da utilização de pegvisomant em mulheres grávidas, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

SOMAVERT não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contracetivos.

Se o pegvisomant for utilizado durante a gravidez, os níveis de IGF-I devem ser monitorizados atentamente, especialmente durante o primeiro trimestre. Pode ser necessário ajustar a dose de pegvisomant durante a gravidez (ver secção 4.4).

Amamentação

A excreção de pegvisomant no leite não foi estudada em animais. A informação clínica é muito limitada (um caso notificado) para se retirar qualquer conclusão relativa à excreção de pegvisomant no leite materno humano. Deste modo, o pegvisomant não deve ser utilizado em mulheres que estejam a amamentar. No entanto, pode continuar-se com o aleitamento se este medicamento for descontinuado: esta decisão deve ter em conta o benefício da terapêutica com pegvisomant para a mãe e o benefício do aleitamento para a criança.

Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre fertilidade para o pegvisomant.

Os benefícios terapêuticos de uma redução da concentração de IGF-I, que origina a melhoria da condição clínica dos doentes, também podem potencialmente melhorar a fertilidade em doentes do sexo feminino.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A lista abaixo descrita contém reações adversas registadas nos ensaios clínicos com SOMAVERT.

Nos ensaios clínicos, nos doentes tratados com pegvisomant (n=550), a maioria das reações adversas ao pegvisomant foi de intensidade ligeira a moderada, de duração limitada e não exigiu a suspensão do tratamento.

As reações adversas notificadas com maior frequência e que ocorreram em ≥ 10% dos doentes com acromegalia tratados com o pegvisomant durante os ensaios clínicos, foram cefaleias 25%, artralgia 16% e diarreia 13%.

Listagem tabulada das reações adversas

A listagem abaixo contém reações adversas observadas em ensaios clínicos ou que foram notificadas espontaneamente, classificadas por classes de sistemas de órgãos e frequência.

As reações adversas são listadas de acordo com as seguintes categorias:
Muito frequentes: ≥1/10
Frequentes: ≥1/100 a <1/10
Pouco frequentes: ≥1/1.000 a < 1/100
Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Classes de sistemas de órgãos	**Muito frequentes (≥1/10)**	**Frequentes (≥1/100 a <1/10)**	**Pouco frequentes (≥1/1.000 a < 1/100)**	**Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)**
Doenças do sangue e			trombocitopenia,	

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1.000 a < 1/100)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
do sistema linfático			leucopenia, leucocitose, diátese hemorrágica	
Doenças do sistema imunitário			reações de hipersensibilidade[b]	reação anafilática[b], reação anafilactoide[b]
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipoglicemia, aumento de peso	hipertrigliceridemia	
Perturbações do foro psiquiátrico		sonhos anómalos	ataque de pânico, perda de memória de curta duração, apatia, confusão, perturbações do sono, libido aumentada	fúria
Doenças do sistema nervoso	cefaleias	sonolência, tremor, tonturas, hipoestesia	narcolepsia, enxaqueca, disgeusia	
Afeções oculares		dor ocular	astenopia	
Afeções do ouvido e labirinto			doença de Ménière	
Cardiopatias		edema periférico		
Vasculopatias		hipertensão		
Doenças respiratórias, torácicas e mediastino		dispneia		laringoespasmo[b]
Doenças gastrointestinais	diarreia	vómitos, obstipação, náusea, distensão abdominal, dispepsia, flatulência	hemorroidas, hipersecreção salivar, boca seca, anomalia dentária	
Afeções hepatobiliares		exames da função hepática alterados (por ex., elevação das transaminases) (ver secção 4.4)		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		hiperidrose, contusão, prurido[b], erupção cutânea[b]	edema facial, pele seca, tendência para hematomas, sudação noturna, eritema[b], urticaria[b]	angioedema[b]
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos	artralgia	mialgia, artrite		

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1.000 a < 1/100)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
conjuntivos				
Doenças renais e urinárias		hematúria	proteinuria, poliúria, insuficiência renal	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		reação no local da injeção (incluindo hipersensibilidade no local da injeção), hematoma ou hemorragia no local da injeção, hipertrofia no local da injeção (por ex. lipo-hipertrofia)[a], síndrome tipo gripal, fadiga, astenia, pirexia	sensação de mal estar, dificuldade de cicatrização, fome	

[a] Ver Descrição de reações adversas selecionadas abaixo
[b] Reações adversas medicamentosas relacionadas com a reação de hipersensibilidade

Descrição de reações adversas selecionadas

A maioria das reações no local da injeção caracterizadas como eritemas localizados e inflamação, tiveram resolução espontânea com tratamento local sintomático, enquanto se continuava a terapêutica com pegvisomant. Foi observada a ocorrência de hipertrofia no local da injeção, incluindo lipo-hipertrofia.

Observou-se o desenvolvimento de baixos títulos isolados de anticorpos anti-hormona de crescimento em 16,9% dos doentes tratados com pegvisomant. Desconhece-se o significado clínico destes anticorpos.

Na utilização pós-comercialização foram notificadas reações sistémicas de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, laringospasmo, angioedema, reações cutâneas generalizadas (erupção cutânea, eritema, prurido, urticária). Alguns doentes necessitaram de hospitalização. Após a readministração, os sintomas não voltaram a ocorrer em todos os doentes.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Existe experiência limitada acerca da sobredosagem com pegvisomant. No único incidente registado de sobredosagem aguda, em que foram administrados 80 mg/dia durante 7 dias, o doente experimentou um aumento ligeiro da fadiga e secura de boca. Na semana após a suspensão do tratamento, registaram-se as seguintes reações adversas: insónia, aumento da fadiga, edema periférico, tremor e aumento do peso. Duas semanas após a suspensão do tratamento, observou-se leucocitose e hemorragia moderada nos locais de injeção e punção venosa, que foram considerados possivelmente relacionados com o pegvisomant.

Nos casos de sobredosagem, deve-se suspender a administração deste medicamento e não deve ser retomada até que os níveis de IGF-I regressem a valores acima ou dentro do intervalo normal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outras hormonas do lobo anterior da hipófise e análogos, código ATC: H01AX01.

Mecanismo de ação

O pegvisomant é um análogo da hormona de crescimento humana, que foi geneticamente modificado para ser um antagonista do recetor da hormona de crescimento. O pegvisomant liga-se aos recetores da hormona de crescimento na superfície das células, impedindo a ligação da hormona de crescimento e interferindo assim com a transdução do sinal intracelular da hormona de crescimento. O pegvisomant é altamente seletivo para o recetor da hormona de crescimento, e não apresenta reações cruzadas com outros recetores das citoquinas, incluindo a prolactina.

Efeitos farmacodinâmicos

A inibição da ação da hormona de crescimento pelo pegvisomant origina uma diminuição das concentrações séricas do “fator-I de crescimento tipo insulina” (IGF-I), bem como de outras proteínas séricas que respondem à hormona de crescimento, tais como IGF-I livre, a subunidade ácido-lábil do IGF-I (ALS) e a “proteína-3 de ligação do fator de crescimento tipo insulina” (IGFBP-3).

Eficácia e segurança clínicas

Foram tratados 112 doentes com acromegalia num estudo multicêntrico de 12 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, comparando placebo e pegvisomant. Observaram-se reduções dependentes da dose, estatisticamente significativas, nos valores médios de IGF-I ($p<0,0001$), IGF-I livre ($p<0,05$), IGFBP-3 ($p<0,05$) e ALS ($p<0,05$), em todas as visitas após a visita inicial, nos grupos de tratamento com pegvisomant. O IGF-I sérico normalizou no final do estudo (semana 12), em 9,7%, 38,5%, 75% e 82% dos indivíduos dos grupos tratados com placebo, pegvisomant 10 mg/dia, pegvisomant 15 mg/dia e pegvisomant 20 mg/dia, respetivamente.

Observaram-se diferenças estatisticamente significativas em relação ao placebo ($p<0,05$) nas pontuações totais dos sinais e sintomas para todos os grupos sob pegvisomant comparado com placebo.

Seguiu-se uma coorte de 38 doentes com acromegalia num estudo de titulação de dose, aberto, de longa duração, durante pelo menos 12 meses consecutivos de administração diária de pegvisomant (média = 55 semanas). A concentração média de IGF-I neste grupo decresceu de 917 ng/ml para 299 ng/ml sob pegvisomant, com 92% a atingirem a concentração de IGF-I normal (ajustada para a idade).

Em diferentes estudos e, igualmente, no Acrostudy, o pegvisomant normalizou os níveis de IGF-1 numa percentagem superior de doentes (> 70%) e diminuiu significativamente os níveis de glicose plasmática em jejum (GPJ) e de insulina plasmática em jejum (IPJ).

Pegvisomant também melhora a sensibilidade à insulina, provavelmente devido a um bloqueio dos recetores da GH nos tecidos, principalmente no fígado e também no tecido adiposo, rins e músculos esqueléticos, removendo desta forma os efeitos negativos da GH na sinalização da insulina, na lipólise e na gliconeogénese. Contudo, o mecanismo de ação de todos estes efeitos não é bem conhecido. Poderá ser necessário diminuir as doses de insulina ou de medicamentos hipoglicemiantes em doentes acromegálicos com diabetes mellitus (ver secções 4.4 e 4.5).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção do pegvisomant após administração subcutânea é lenta e prolongada, não se conseguindo atingir normalmente as concentrações máximas séricas de pegvisomant até 33-77 horas após a administração. A extensão média da absorção de uma dose subcutânea foi 57% em relação a uma dose intravenosa.

Distribuição

O volume de distribuição aparente do pegvisomant é relativamente pequeno (7-12 litros).

Biotransformação

O metabolismo do pegvisomant não foi estudado.

Eliminação

A depuração corporal sistémica total média do pegvisomant após doses múltiplas foi estimada como sendo 28 ml/h para doses subcutâneas entre 10 e 20 mg/dia. A depuração renal do pegvisomant é negligenciável e perfaz menos de 1% da depuração corporal total. O pegvisomant é eliminado lentamente do soro, com semividas médias estimadas entre 74 e 172 horas após doses únicas ou múltiplas.

Linearidade/não linearidade

Após administração subcutânea única de pegvisomant, não se observou linearidade com doses crescentes de 10, 15 ou 20 mg. Observa-se uma farmacocinética próxima do linear no estado estacionário em estudos populacionais farmacocinéticos. Os dados de 145 doentes em dois estudos de longa duração que receberam doses diárias de 10, 15 ou 20 mg, apresentaram concentrações séricas médias (± DP) de aproximadamente 8800 ± 6300, 13200 ± 8000 e 15600 ± 10300 ng/ml, respetivamente.

A farmacocinética do pegvisomant é semelhante em voluntários saudáveis e em doentes com acromegalia, apesar de indivíduos mais obesos tenderem a apresentar uma depuração total corporal superior à dos indivíduos mais leves, podendo assim necessitar de doses superiores de pegvisomant.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida em rato e macaco. No entanto, devido à resposta farmacológica marcada em macacos, não se estudaram exposições sistémicas superiores às atingidas em doentes com doses terapêuticas.

Foram observados no local da injeção histiocitomas fibrosos malignos associados com fibrose e inflamação histiocítica, no estudo de carcinogenicidade em ratos machos com níveis de exposição equivalentes a três vezes a exposição humana com base na concentração plasmática média em dois estudos a longo prazo com uma dose diária de 30 mg. É atualmente desconhecida a relevância desta resposta para o ser humano. O aumento da incidência de tumores no local da injeção foi muito provavelmente causado por irritação e pela elevada sensibilidade do rato a injeções subcutâneas repetidas.

Foram realizados estudos de desenvolvimento embrionário precoce e de desenvolvimento embriofetal em coelhas grávidas com pegvisomant em doses subcutâneas de 1, 3, e 10 mg/kg/dia. Não se observaram evidências de efeitos teratogénicos associados à administração de pegvisomant durante a organogénese. Com a dose de 10 mg/kg/dia (6 vezes a dose terapêutica máxima em humanos baseada na superfície corporal), foi observado um aumento na perda pós-implantação em ambos os estudos. Não foi realizado nenhum estudo de fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Pó:
Glicina
Manitol (E421)
Fosfato dissódico anidro
Di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado

Solvente:
Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Após reconstituição o medicamento deve ser administrado imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar os frascos para injetáveis com pó no frigorífico (2ºC – 8ºC). Não congelar. Manter o(s) frasco(s) para injetáveis dentro da(s) sua(s) embalagem(ns) para proteger da luz.

A(s) embalagem(ns) que conté(ê)m SOMAVERT frasco(s) para injetáveis com pó pode(m) ser conservada(s) à temperatura ambiente até um máximo de 25°C durante um período único de até 30 dias. A data de validade deve ser escrita na embalagem (até 30 dias a partir da data em que foi retirado do frigorífico). O(s) frasco(s) para injetáveis te(ê)m de ser protegido(s) da luz e não deve(m) ser colocado(s) novamente no frigorífico. O(s) frasco(s) para injetáveis com pó SOMAVERT te(ê)m de ser eliminado(s) se não for(em) utilizado(s) nos 30 dias seguintes ao armazenamento à temperatura ambiente ou à data de validade impressa na embalagem, dependendo do que ocorrer primeiro.

Conservar as seringas pré-cheias a temperatura inferior a 30ºC ou no frigorífico (2ºC – 8ºC). Não congelar.

Após reconstituição:

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

10 mg ou 15 mg ou 20 mg ou 25 mg ou 30 mg de pegvisomant em pó num frasco para injetáveis (vidro flint tipo I), com uma rolha (borracha clorobutílica) e 1 ml de solvente (água para preparações injetáveis) numa seringa pré-cheia (vidro tipo I de borossilicato), com um êmbolo (borracha bromobutílica) e uma ponta (borracha bromobutílica). A cor da tampa plástica protetora é específica da dosagem do medicamento.

SOMAVERT 10 mg e 15 mg
Embalagem de 30 frascos para injetáveis, seringas pré-cheias e agulhas de segurança.

SOMAVERT 20 mg, 25 mg e 30 mg
Embalagens de 1 e 30 frasco(s) para injetáveis, seringa(s) pré-cheia(s) e agulha(s) de segurança.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A seringa e a agulha de segurança utilizadas para a injeção são fornecidas com o medicamento.

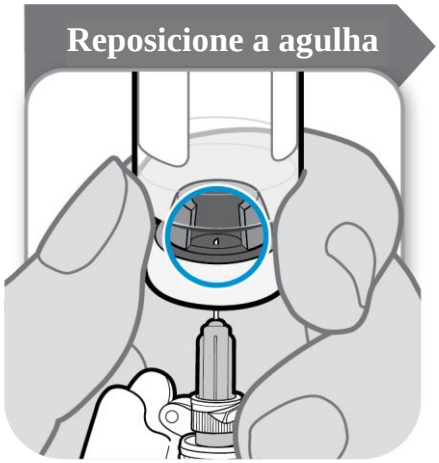
Antes de colocar a agulha de segurança fornecida, a tampa da seringa tem de ser retirada da seringa pré-cheia. Isto pode ser feito quebrando a tampa. A seringa deve ser mantida na vertical para evitar fugas e não deve ser permitido o contacto da extremidade da seringa com nada.

O pó deve ser reconstituído com 1 ml de solvente. Ao adicionar o solvente da seringa, o frasco para injetáveis e a seringa devem ser mantidas num ângulo conforme ilustrado no diagrama a seguir.

Adicionar o solvente ao frasco com o pó. O solvente deve ser esvaziado lentamente para dentro do frasco para injetáveis de modo a evitar a possibilidade de formação de espuma. Isto tornaria o medicamento inutilizável. Dissolver o pó suavemente, com um movimento lento e circular. Não agitar com força, uma vez que esta ação pode provocar a desnaturação da substância ativa.

Após reconstituição, a solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas estranhas ou de qualquer alteração no aspeto físico antes da administração. No caso de constatação de alguma destas situações, rejeitar o medicamento.

Antes de retirar o Somavert dissolvido, inverter o frasco para injetáveis com a agulha ainda inserida e certificar-se de que é possível ver a abertura na rolha, conforme ilustrado no diagrama a seguir:



Puxar a agulha para baixo de forma a que a ponta da agulha fique no seu ponto mais baixo no líquido. Puxar lentamente o êmbolo da seringa para retirar o medicamento do frasco para injetáveis. Se detetar ar na seringa, bater levemente no cilindro para que as bolhas se desloquem até ao topo e, em seguida, empurrar suavemente as bolhas para fora da seringa e para dentro do frasco para injetáveis.

Antes de eliminar a seringa e a agulha, tapar a agulha com o protetor da agulha e certificar-se de que este último encaixa devidamente. A seringa e a agulha não devem ser reutilizadas em circunstância alguma.

Para administração única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/240/001 10 mg 30 frascos para injetáveis
EU/1/02/240/002 15 mg 30 frascos para injetáveis
EU/1/02/240/004 20 mg 1 frasco para injetáveis
EU/1/02/240/003 20 mg 30 frascos para injetáveis
EU/1/02/240/009 25 mg 1 frasco para injetáveis
EU/1/02/240/010 25 mg 30 frascos para injetáveis
EU/1/02/240/011 30 mg 1 frasco para injetáveis
EU/1/02/240/012 30 mg 30 frascos para injetáveis

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de novembro de 2002
Data da última renovação: 20 de setembro de 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/2022

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.