

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SOMAVERT

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 10 mg di pegvisomant.

Dopo ricostituzione, 1 ml di soluzione contiene 10 mg di pegvisomant.

Pegvisomant è prodotto mediante tecnologia DNA ricombinante utilizzando come sistema di espressione *E. Coli*.

Per gli eccipienti vedere la sez. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

La polvere è da bianca a leggermente biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di pazienti 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.

Va considerato se continuare il trattamento con analoghi della somatostatina poiché l' utilizzo in combinazione con SOMAVERT non è stato studiato.

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

Una dose iniziale di 80 mg di pegvisomant deve essere somministrata per via sottocutanea sotto controllo Medico. Successivamente devono essere somministrati una volta al giorno mediante iniezione sottocutanea SOMAVERT 10 mg, ricostituito in 1 ml di acqua per iniettabili.

Aggiustamenti posologici devono essere basati sui livelli sierici di IGF-I.

Le concentrazioni sieriche di IGF-I sierico 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-I nei limiti di normalità per l'età e per mantenere una ottimale risposta terapeutica.

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

3

Pazienti anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Pazienti pediatrici

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di SOMAVERT in pazienti pediatrici.

Pazienti con funzionalità epatica o renale compromessa

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di SOMAVERT in pazienti con insufficienza renale o epatica.

Pazienti diabetici

La sensibilità all'insulina può aumentare dopo l'inizio del trattamento con SOMAVERT. In alcuni pazienti diabetici trattati con insulina o con farmaci ipoglicemizzanti orali è stato osservato il rischio di ipoglicemia durante il trattamento con SOMAVERT. Quindi, in pazienti con diabete mellito può essere necessaria una diminuzione della dose d'insulina o dei farmaci ipoglicemizzanti orali (vedere sez. 4.4 e 4.5).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità verso pegvisomant o verso uno qualsiasi dei suoi eccipienti.

4.4. Speciali avvertenze e speciali precauzioni per l'uso

Tumori ipofisari GH secernenti possono talvolta espandersi causando gravi complicazioni (es.

alterazioni del campo visivo). Il trattamento con SOMAVERT non riduce le dimensioni della massa tumorale. Tutti i pazienti affetti da questi tumori devono essere attentamente controllati al fine di evitare qualsiasi eventuale progressione delle dimensioni della massa tumorale durante il trattamento. SOMAVERT è un potente antagonista dell'azione dell'ormone della crescita. La somministrazione di SOMAVERT può causare una condizione di deficit di ormone della crescita, nonostante la presenza di elevati livelli sierici dello stesso. Le concentrazioni sieriche di IGF-I devono essere monitorate e mantenute nei limiti di normalità relativi all'età del paziente mediante aggiustamento della dose di SOMAVERT.

Le concentrazioni sieriche di alanina aminotransferasi (ALT) e di aspartato transaminasi (AST) devono essere controllate ad intervalli di 4-6 settimane per i primi sei mesi di trattamento con SOMAVERT o in qualsiasi momento in pazienti con evidenti sintomi di epatite. Devono essere escluse evidenze di tipo ostruttivo del tratto biliare in pazienti con innalzamenti di ALT e AST o in pazienti trattati in precedenza con qualsiasi analogo della somatostatina.

La somministrazione di SOMAVERT deve essere interrotta se persistono segni di malattia epatica.

Gli studi condotti con SOMAVERT in pazienti diabetici trattati sia con insulina o con farmaci ipoglicemizzanti orali hanno evidenziato in questa popolazione il rischio di ipoglicemia. Quindi nei pazienti acromegalici con diabete mellito, può essere necessaria una riduzione della dose di insulina o di farmaci ipoglicemizzanti. (vedi anche sez. 4.2 e 4.5)

I benefici terapeutici di una riduzione della concentrazione di IGF-I che si manifestano nel miglioramento delle condizioni cliniche del paziente, potrebbero potenzialmente aumentare la fertilità nelle pazienti femmine. Se necessario, le pazienti devono essere informate di usare un contraccettivo adeguato. Il trattamento con SOMAVERT non è raccomandato durante la gravidanza (vedi anche sez.4.6)

4

Non è stato ampiamente valutato l'uso di SOMAVERT in combinazione con altri farmaci indicati nel trattamento dell'acromegalia.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Le interazioni tra SOMAVERT e altri farmaci non sono state valutate in studi specifici.

I pazienti in trattamento con insulina o con farmaci ipoglicemizzanti orali possono necessitare di una riduzione della dose di questi farmaci a causa dell'effetto di pegvisomant sulla sensibilità dell'insulina. (vedere sezioni 4.2 e 4.4)

SOMAVERT è strutturalmente molto simile all'ormone della crescita, è pertanto possibile una reazione crociata con i dosaggi di ormone della crescita disponibili in commercio. Dato che le concentrazioni plasmatiche terapeuticamente efficaci di SOMAVERT, sono da 100 a 1000 volte superiori alle effettive concentrazioni plasmatiche di ormone della crescita riscontrate negli acromegalici, le determinazioni delle concentrazioni plasmatiche di ormone della crescita risulterebbero riportate in modo falsato nei dosaggi dell'ormone della crescita in commercio. Il trattamento con SOMAVERT non deve quindi essere monitorato o modificato sulla base delle concentrazioni plasmatiche di ormone della crescita risultanti da tali determinazioni.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per pegvisomant non sono disponibili dati clinici relativi a pazienti in gravidanza.

Risultano insufficienti gli studi negli animali rispetto agli effetti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere sez. 5.3).

Non è noto il rischio potenziale per l'uomo. Di conseguenza SOMAVERT non è raccomandato durante la gravidanza (vedere anche sez. 4.4)

Uso durante l'allattamento

Non è noto se pegvisomant viene escreto nel latte materno. Di conseguenza, SOMAVERT non deve essere usato in donne che allattano o l'allattamento deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

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

4.8 Effetti indesiderati

L'elenco sottoriportato riporta le reazioni avverse evidenziate negli studi clinici. Sono stati riportati solo gli eventi per i quali c'è stato un ragionevole sospetto di una relazione causale con il trattamento con SOMAVERT

In studi clinici, per pazienti trattati con pegvisomant (n=160), 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.

Gli eventi avversi più comunemente riportati e considerati correlati a SOMAVERT, osservati in una percentuale $\geq 5\%$ dei pazienti con acromegalia durante gli studi clinici, sono stati reazioni al sito di iniezione 11%, sudorazione 7%, mal di testa 6% e astenia 6%. La maggioranza delle reazioni nel sito di iniezione sono state caratterizzate da eritemi locali e dolore, risoltisi spontaneamente con trattamento sintomatico locale, mentre la terapia con SOMAVERT veniva continuata.

Nel 16.9% di pazienti trattati con SOMAVERT si è osservato lo sviluppo di isolati anticorpi anti ormone della crescita a basso titolo. Non è noto il significato clinico di questi anticorpi

5

Gli eventi avversi sono elencati secondo le seguenti categorie:

Molto comune: $\geq 10\%$

Comune: $\geq 1\%$ e $< 10\%$

Non comune: $\geq 0.1\%$ e $< 1\%$

Disturbi gastrointestinali:

Comuni: Diarrea, costipazione, nausea, vomito, gonfiore addominale, dispepsia, flatulenza, indici di funzionalità epatica elevati.

Non comuni: Secchezza delle fauci, emorroidi, ipersecrezione salivare, alterazione dentarie.

Disturbi enerali

Comuni: Sindrome simil-influenzale, senso di fatica, ecchimosi o sanguinamento in sede di iniezione, reazione cutanea in sede di iniezione, ipertrofia in sede di iniezione.

Non comuni: Edema degli arti inferiori, febbre, debolezza, astenia, alterazione della sensibilità, anomalia di cicatrizzazione, edema periferico.

Disturbi del sistema muscoloscheletrico, del connettivo e ed osseo:

Comuni: artralgia, mialgia, gonfiore delle estremità.

Non comuni: artrite

Disturbi del sistema nervoso:

Comuni: Cefalea, vertigini, sonnolenza, tremori

Non comuni: Ipoestesia, disgeusia, emicrania, narcolessia

Disturbi del tessuto cutaneo e sottocutaneo:

Comuni: Sudorazione, prurito, rash cutaneo.

Non comuni: Edema facciale, secchezza della cute, tendenza all'ecchimosi, sudorazione notturna.

Disturbi psichiatrici:

Comuni: Sogni anomali, disturbi del sonno.

Non comuni: Collera, apatia, confusione, aumento della libido, attacchi di panico, perdita della memoria a breve termine.

Disturbi metabolici e nutrizionali:

Comuni: Ipercolesterolemia, aumento di peso, iperglicemia, fame.

Non comuni: Ipertrigliceridemia, ipoglicemia.

Disturbi respiratori, toracici e del mediastino:

Non comuni: Dispnea.

Disturbi oculari:

Non comuni: Astenopia, dolore agli occhi.

Disturbi renali ed urinarii:

Non comuni: Ematuria, proteinuria, poliuria, insufficienza renale.

Disturbi vascolari:

Comuni: Ipertensione.

Disturbi dell'udito e del labirinto:

6

Non comuni: Malattia di Meniere

Disturbi ematici e linfatici:

Non comuni: Trombocitopenia, leucopenia, leucocitosi, tendenza al sanguinamento.

4.9 Sovradosaggio

Esiste un'esperienza limitata di sovradosaggio con SOMAVERT. E' 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 secchezza delle fauci. Nella settimana successiva all'interruzione del trattamento gli eventi avversi osservati sono stati: insonnia, aumento della fatica, tracce di edema declive, fine tremore ed aumento di peso. Dopo due settimane dall'interruzione del trattamento, è stata osservata leucocitosi e moderato sanguinamento nel sito di iniezione e di puntura venosa, che sono stati considerati possibilmente correlati a SOMAVERT.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Codice ATC: H01AX01

Pegvisomant è un analogo dell'ormone della crescita umano geneticamente modificato, per essere un 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 quindi interferisce 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. L'inibizione dell'azione dell'ormone della crescita con pegvisomant porta ad una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di IGF-I (insulin-like growth factor-I), come anche di altre proteine plasmatiche responsive all'ormone della crescita quali IGF-I "free", ALS (subunità acido labile di IGF-I) e IGFBP-3 (insulin like growth factor binding protein 3). Sono stati trattati pazienti acromegalici (n=112) per 12 settimane nell'ambito di uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, comparativo tra pegvisomant e placebo. Nel gruppo dei pazienti trattati con pegvisomant durante tutte le visite successive alla basale si sono osservate riduzioni medie di IGF-I statisticamente significative dose-dipendenti ($p < 0.0001$), di "free" IGF-I ($p < 0.05$), di IGFBP-3 ($p < 0.05$) e di ALS ($p < 0.05$).

Le IGF-I sieriche si sono normalizzate alla fine dello studio (12° settimana) nel 9.7 %, 38.5 %, 75% e nel 82% dei soggetti trattati rispettivamente con placebo, con 10 mg/die, 15 mg/die o 20 mg/die SOMAVERT.

In tutti i gruppi si sono osservate differenze statisticamente significative ($p < 0.05$) di miglioramento dello score relativo a segni e a sintomi clinici per aumenti rispetto al placebo.

Un gruppo di 38 soggetti acromegalici è stato seguito in uno studio a lungo termine, aperto, dosetitolato per almeno 12 mesi consecutivi di dosaggio giornaliero con pegvisomant (media = 55 settimane). La concentrazione media di IGF-I 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-I normale per l'età.

7

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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. L'estensione media dell'assorbimento di una dose sottocutanea è stata del 57% rispetto ad una dose endovenosa.

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

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. Il metabolismo di pegvisomant non è studiato.

Dopo singola somministrazione per via sottocutanea di pegvisomant si è osservata una cinetica non lineare con dosi crescenti di 10, 15 o 20 mg. Approssimativamente negli studi di farmacocinetica è stata osservata una farmacocinetica lineare allo steady state. I dati in 2 studi a lungo termine su una popolazione di 145 pazienti che avevano ricevuto giornalmente dosi di pegvisomant di 10, 15 o 20 mg, hanno dimostrato che le concentrazioni sieriche 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 più pesanti tendano ad avere una clearance sistemica di pegvisomant più alta

rispetto ad individui meno pesanti e quindi potrebbero richiedere dosi più elevate di pegvisomant. Non sono disponibili dati farmacocinetici in popolazioni particolari (bambini, popolazioni con insufficienza renale ed epatica).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici a seguito di studi di tossicità per somministrazioni ripetute nel ratto e nella scimmia non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo. Comunque, a causa dell'elevata risposta farmacologica nella scimmia, non sono state studiate esposizioni sistemiche a dosaggi più elevati di quelli raggiunti nei pazienti alle dosi terapeutiche. Non sono stati condotti altri studi di tossicità sulla riproduzione nell'animale a parte il test segmento II nel coniglio.

Non sono disponibili dati sul potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Polvere:

Glicina

Mannitolo (E421)

Sodio fosfato anidro bibasico

Sodio fosfato monobasico monoidrato

Solvente: Acqua per iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo prodotto medicinale non deve essere mescolato con altri medicinali ad eccezione di questi menzionati nella sezione 6.6.

8

6.3 Validità

18 mesi

Dopo ricostituzione, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero). Non congelare. Conservare il contenitore nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce.

Dopo ricostituzione:

Da utilizzare immediatamente.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in un flaconcino da 6 ml (vetro tipo I) con un tappo di gomma (butilica) e 8 ml di solvente in un flaconcino (vetro tipo I) con un tappo di gomma (butilica).

Confezione: 30 flaconcini di polvere con 30 flaconcini di solvente.

6.6 Istruzioni per l'uso, la manipolazione e l'eliminazione

Ricostituire usando 1 ml di acqua per iniettabili.

Aggiungere il solvente al flaconcino di polvere per iniezione. Sciogliere delicatamente la polvere con un movimento rotatorio lento. Non agitare con forza, ciò potrebbe causare la denaturazione del principio attivo.

Dopo ricostituzione, se la soluzione è torbida o contiene particelle, il prodotto deve essere scartato.

Solo per monouso. Il prodotto non utilizzato deve essere smaltito in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited

Sandwich,

Kent CT13 9NJ,

Regno Unito

8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)

ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/240/001

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

13/11/2002

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO