

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SOMAVERT® 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 SOMAVERT® 15 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 SOMAVERT® 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 SOMAVERT® 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 SOMAVERT® 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

SOMAVERT 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 1 Durchstechflasche enthält 10 mg Pegvisomant.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 10 mg Pegvisomant.*

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Die 10-mg-Stärke des Arzneimittels enthält 0,4 mg Natrium pro Durchstechflasche.

SOMAVERT 15 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 1 Durchstechflasche enthält 15 mg Pegvisomant.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 15 mg Pegvisomant.*

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Die 15-mg-Stärke des Arzneimittels enthält 0,4 mg Natrium pro Durchstechflasche.

SOMAVERT 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 1 Durchstechflasche enthält 20 mg Pegvisomant.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 20 mg Pegvisomant.*

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Die 20-mg-Stärke des Arzneimittels enthält 0,4 mg Natrium pro Durchstechflasche.

SOMAVERT 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 1 Durchstechflasche enthält 25 mg Pegvisomant.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 25 mg Pegvisomant.*

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Die 25-mg-Stärke des Arzneimittels enthält 0,5 mg Natrium pro Durchstechflasche.

SOMAVERT 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
 1 Durchstechflasche enthält 30 mg Pegvisomant.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 30 mg Pegvisomant.*

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Die 30-mg-Stärke des Arzneimittels enthält 0,6 mg Natrium pro Durchstechflasche.

* in *Escherichia coli*-Zellen durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung)

Das Pulver ist weiß bis leicht gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Akromegalie bei erwachsenen Patienten, bei denen Operation und/ oder Strahlentherapie nicht den gewünschten Behandlungserfolg erzielen und bei denen eine adäquate medikamentöse Behandlung mit Somatostatinanaloga die IGF-I-Konzentration nicht normalisierte bzw. nicht vertragen wurde.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung der Akromegalie erfahren ist.

Dosierung

Eine Startdosis von 80 mg Pegvisomant ist subkutan unter ärztlicher Aufsicht zu verabreichen.

Nachfolgend sind täglich SOMAVERT 10 mg gelöst in 1 ml Lösungsmittel als subkutane Injektion zu geben.

Dosisanpassungen müssen auf Serumspiegeln von Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) beruhen. Alle 4 bis 6 Wochen sind die Serumkonzentrationen von IGF-I zu bestimmen und es müssen geeignete Dosisanpassungen in Schritten von 5 mg/Tag erfolgen, um die IGF-I-Serumkonzentrationen im altersgemäßen Normbereich zu halten und einen optimalen Therapieerfolg zu erzielen.

Beurteilung der Ausgangs-Leberenzymwerte vor Einleitung der Behandlung mit SOMAVERT

Vor Beginn der Behandlung mit SOMAVERT sollte eine Beurteilung der Ausgangs-Leberwerte (LW) der Patienten erfolgen [Alanin-Aminotransferase (ALT) im Serum, Aspartat-Aminotransferase (AST), Gesamtbilirubin im Serum (Serum Total Bilirubin, TBIL) und alkalische Phosphatase (ALP)]. Empfehlungen zur Einleitung der Behandlung mit SOMAVERT basierend auf den Ausgangs-LW und Empfehlungen zur Überwachung der LW während der Behandlung mit SOMAVERT, siehe Tabelle A im Abschnitt *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung* (4.4).

Die Höchstdosis sollte 30 mg/Tag nicht überschreiten.

Für die verschiedenen Dosierungen stehen folgende Stärken zur Verfügung: SOMAVERT 10 mg, SOMAVERT 15 mg, SOMAVERT 20 mg, SOMAVERT 25 mg und SOMAVERT 30 mg.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SOMAVERT bei Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Menschen

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SOMAVERT wurden bei Patienten mit einer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion nicht untersucht.

Art der Anwendung

Pegvisomant sollte als subkutane Injektion gegeben werden.

Die Injektionsstelle ist täglich zu wechseln, um einer Lipohypertrophie vorzubeugen.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wachstumshormon-sezernierende Tumore

Wachstumshormon-sezernierende Hypophysentumore können sich vergrößern und schwerwiegende Komplikationen verursachen (z. B. Gesichtsfeldausfälle). Eine Behandlung mit Pegvisomant reduziert nicht die Tumorgöße. Alle Patienten mit diesen Tumoren müssen deshalb sorgfältig überwacht werden, um ein eventuelles Wachstum des Tumors zu erkennen.

Überwachung der IGF-1-Konzentration im Serum

Pegvisomant ist ein potenter Antagonist der Wirkung des Wachstumshormons. Aus der Anwendung dieses Arzneimittels kann daher ein Wachstumshormon-Mangel-Status resultieren, obwohl erhöhte Serumspiegel an Wachstumshormon vorliegen. Die Konzentration von IGF-I im Serum muss überwacht werden und durch Anpassung der Pegvisomant-Dosis innerhalb des altersgemäßen Normalbereiches gehalten werden.

ALT- oder AST-Erhöhen

Vor Beginn der Behandlung mit SOMAVERT sollte eine Beurteilung der Ausgangs-Leberwerte der Patienten erfolgen [Alanin-Aminotransferase (ALT) im Serum, Aspartat-Aminotransferase (AST), Gesamtbilirubin im Serum (Serum Total Bilirubin, TBIL) und alkalische Phosphatase (ALP)].

Bei Patienten mit ALT- und AST-Erhöhen oder bei Patienten mit einer Behandlung mit einem Somatostatinanalogon in der Vorgeschichte müssen Anzeichen einer obstruktiven Gallengangserkrankung ausgeschlossen sein. Wenn Anzeichen für eine Lebererkrankung bestehen bleiben, ist die Behandlung mit Pegvisomant abzubrechen. Empfehlungen zur Einleitung der Behandlung mit SOMAVERT basierend auf den Ausgangs-Leberwerten (LW) und Empfehlungen zur Überwachung der Leberwerte während der Behandlung mit SOMAVERT, siehe Tabelle A auf Seite 2.

Falls ein Patient während der Behandlung mit SOMAVERT eine Erhöhung der LW oder andere Anzeichen oder Symptome einer Leberfunktionsstörung entwickelt, wird die

Tabelle A: Empfehlungen für die Einleitung der Behandlung mit SOMAVERT basierend auf den Ausgangs-LW und für die regelmäßige Überwachung der LW während der Behandlung mit SOMAVERT

Ausgangs-LW	Empfehlungen
Normal	<ul style="list-style-type: none"> • Mögliche Behandlung mit SOMAVERT. • Während der ersten 6 Monate der Behandlung mit SOMAVERT müssen die Serumkonzentrationen von ALT und AST in Abständen von 4 bis 6 Wochen überwacht werden oder jederzeit, falls ein Patient Symptome entwickelt, die auf eine Hepatitis hinweisen.
Erhöht, aber unterhalb oder gleich dem 3-fachen der Obergrenze des Normbereichs (ULN)	<ul style="list-style-type: none"> • Mögliche Behandlung mit SOMAVERT, jedoch müssen die LW nach der Einleitung der Behandlung mindestens 1 Jahr lang monatlich und im darauffolgenden Jahr zweimal jährlich untersucht werden.
Über dem 3-fachen der Obergrenze des Normbereichs (ULN)	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit SOMAVERT erst nach umfassender Abklärung der Ursache der Leberfunktionsstörung des Patienten. • Untersuchung auf Cholelithiasis oder Choledocholithiasis, insbesondere bei Patienten mit Behandlung mit Somatostatinaloga in der Vorgeschichte. • Einleitung der Behandlung mit SOMAVERT je nach Ergebnis der Abklärung in Betracht ziehen. • Bei Entscheidung für eine Behandlung, LW und klinische Symptomatik sehr engmaschig überwachen.

Abkürzungen: ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; LW = Leberwerte; ULN = upper limit of normal (Obergrenze des Normbereichs).

Tabelle B. Klinische Empfehlungen basierend auf anormalen Ergebnissen von Leberfunktionstests während der Anwendung von SOMAVERT

Leberwerte und klinische Anzeichen/Symptome	Empfehlungen
Erhöht, aber unterhalb oder gleich dem 3-fachen der Obergrenze des Normbereichs (ULN)	<ul style="list-style-type: none"> • Weitere Behandlung mit SOMAVERT möglich, jedoch monatlich LW überwachen, um weitere Erhöhungen auszuschließen.
Höher als das 3-fache, aber niedriger als das 5-fache der Obergrenze des Normbereichs (ULN) (ohne Anzeichen/Symptome einer Hepatitis oder einer anderen Leberschädigung bzw. einer Erhöhung des TBIL im Serum)	<ul style="list-style-type: none"> • Weitere Behandlung mit SOMAVERT möglich, jedoch wöchentlich LW überwachen, um weitere Erhöhungen auszuschließen (siehe unten). • Durchführung einer umfassenden Abklärung der Leberfunktionsstörung zur Feststellung, ob eine andere Ursache vorliegt.
Mindestens das 5-fache der Obergrenze des Normbereichs (ULN) oder Transaminase-Erhöhen, die mindestens dem 3-fachen der Obergrenze des Normbereichs (ULN) entsprechen und mit einer Erhöhung des TBIL im Serum in Zusammenhang stehen (mit oder ohne Anzeichen/Symptome einer Hepatitis oder einer anderen Leberschädigung)	<ul style="list-style-type: none"> • Sofortiger Abbruch der Behandlung mit SOMAVERT. • Durchführung einer umfassenden Abklärung der Leberfunktionsstörung, einschließlich laufender Ermittlung der Leberwerte, um festzustellen, ob und wann die Serumspiegel wieder zum Normbereich zurückkehren. • Bei Normalisierung der LW (unabhängig davon, ob eine andere Ursache für die Leberfunktionsstörung entdeckt wird) ist eine vorsichtige Wiederaufnahme der Therapie mit SOMAVERT mit häufiger Überwachung der LW in Betracht zu ziehen.
Anzeichen oder Symptome, die auf Hepatitis oder eine andere Leberschädigung hinweisen (z. B. Gelbsucht, Bilirubinurie, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Aszites, Ödem mit ungeklärter Ursache, leichtes Entstehen von Blutergüssen)	<ul style="list-style-type: none"> • Sofortige Durchführung einer umfassenden Abklärung der Leberfunktionsstörung. • Wird eine Leberschädigung bestätigt, ist die Behandlung abzubrechen.

folgende Behandlung des Patienten empfohlen (Tabelle B).

Hypoglykämie

Eine klinische Prüfung mit Pegvisomant an Diabetes-Patienten, die entweder mit Insulin oder oralen Antidiabetika behandelt wurden, zeigte ein Hypoglykämierisiko in dieser Gruppe. Daher kann es bei Akromegalie-Patienten mit Diabetes mellitus erforderlich sein, die Dosis für Insulin oder

orale Antidiabetika zu senken (siehe Abschnitt 4.5).

Erhöhte Fertilität

Die therapeutischen Vorteile einer Reduktion der IGF-I-Konzentration, die zu einer Verbesserung des klinischen Zustandes der Patienten führt, können möglicherweise die Fertilität bei weiblichen Patienten erhöhen. Patientinnen sollten angewiesen werden, falls erforderlich, eine geeignete Kontrazep-

tion anzuwenden. Die Gabe von Pegvisomant während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiervolumen. Patienten unter einer natriumarmen Diät können informiert werden, dass dieses Arzneimittel nahezu „natriumfrei“ ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die Fortsetzung der Behandlung mit Somatostatinaloga ist kritisch abzuwägen. Die Anwendung dieses Arzneimittels in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Akromegalie wurde nicht gesondert untersucht.

Bei Patienten, die Insulin oder orale Antidiabetika erhalten, kann wegen der Auswirkung von Pegvisomant auf die Insulinsensitivität eine Dosisreduktion dieser Wirkstoffe erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Pegvisomant besitzt eine ausgeprägte strukturelle Ähnlichkeit mit Wachstumshormon, was zu Kreuzreaktionen mit kommerziell verfügbaren Wachstumshormon-Assays führt. Da bei Akromegalie-Patienten die Serumkonzentrationen dieses Arzneimittels in therapeutisch wirksamen Dosen im Allgemeinen 100- bis 1.000-fach höher liegen als die tatsächlichen Serumkonzentrationen von Wachstumshormon, werden bei Anwendung kommerziell verfügbarer Wachstumshormon-Assays falsche Werte für Wachstumshormon-Serumkonzentrationen berichtet. Daher darf eine Pegvisomant-Behandlung nicht auf der Grundlage von Wachstumshormonkonzentrationen im Serum, die mit solchen Assays bestimmt werden, überwacht oder angepasst werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Siehe Abschnitt 4.4.

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Pegvisomant bei exponierten Schwangeren vor.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung vor (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

SOMAVERT darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Der Übergang von Pegvisomant in die Muttermilch wurde in tierexperimentellen Studien nicht untersucht. Klinische Daten liegen begrenzt vor (ein Fall wurde berichtet) und erlauben keine Rückschlüsse auf den Übergang von Pegvisomant in die Muttermilch beim Menschen. Deshalb sollte Pegvisomant bei stillenden Frauen nicht angewendet werden. Bei Absetzen dieses Arzneimittels kann jedoch weiter gestillt werden: Der Nutzen der Pegvisomant-Behandlung für die Mutter und der Nutzen des Stillens für das Kind sind bei dieser Entscheidung abzuwägen.

Fertilität

Für Pegvisomant liegen keine Daten zur Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Studien zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die folgende Liste enthält Nebenwirkungen, die in klinischen Prüfungen mit SOMAVERT beobachtet wurden.

In klinischen Studien an mit Pegvisomant behandelten Patienten (n = 550) war die Mehrzahl der unerwünschten Wirkungen von Pegvisomant gering bis mäßig ausgeprägt, von begrenzter Dauer und erforderte kein Absetzen der Behandlung.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Reaktionen, die bei mehr als 10 % der mit Pegvisomant behandelten Akromegalie-Patienten in klinischen Prüfungen auftraten, waren Kopfschmerzen 25 %, Arthralgie 16 % und Diarrhö 13 %.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien beobachtet oder stammen aus Spontanberichten und sind nach Organsystemen und entsprechend ihrer Häufigkeiten in Kategorien eingeteilt.

Die Nebenwirkungen sind mit folgenden Häufigkeiten aufgelistet:

- Sehr häufig: ≥ 1/10
- Häufig: ≥ 1/100, < 1/10
- Gelegentlich: ≥ 1/1.000, < 1/100
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle, beschrieben als lokalisierte Erytheme und Wundsein, verbesserten sich spontan durch eine lokale symptomatische Behandlung, während die Behandlung mit Pegvisomant fortgesetzt wurde. Das Auftreten von Hypertrophie an der Injektionsstelle, einschließlich Lipohypertrophie, wurde beobachtet.

Bei 16,9 % der mit Pegvisomant behandelten Patienten wurde die Entwicklung von isolierten niedrigtitrigen Antikörpern gegenüber Wachstumshormon beobachtet. Die klinische Signifikanz dieser Antikörper ist nicht bekannt.

Es wurde über systemische Hypersensitivitätsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie/anaphylaktoide Reaktionen, Laryngospasmus, Angioödem und generalisierte Hautreaktionen (Hautausschlag, Erythem, Pruritus, Urtikaria) während der Anwendung nach Markteinführung berichtet. Bei einigen Patienten war eine Krankenhauseinweisung erforderlich. Bei erneuter Verabreichung traten die Symptome nicht bei allen Patienten wieder auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung mit Pegvisomant liegen begrenzte Erfahrungen vor. In dem einen berichteten Fall einer akuten Überdosierung, bei dem 80 mg/Tag über 7 Tage gegeben wurden, entwickelte der Patient eine geringfügig verstärkte Müdigkeit und Mundtrockenheit. In der Woche nach Absetzen der Behandlung wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet: Insomnie, verstärkte Müdigkeit, periphere Ödeme, Tremor und Gewichtszunahme. Zwei Wochen nach Behandlungsende wurden Leukozytose und mäßige Blutungen an den Injektions- und Venenpunktionsstellen beobachtet, welche als möglicherweise mit Pegvisomant in Zusammenhang stehend angesehen wurden.

Im Falle einer Überdosierung sollte die Anwendung dieses Arzneimittels unterbrochen und nicht wieder aufgenommen werden, bis die IGF-I-Spiegel in den oder über den Normalbereich zurückgekehrt sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga, ATC-Code: H01AX01.

Wirkmechanismus

Pegvisomant ist ein Analogon des menschlichen Wachstumshormons und wurde gentechnologisch zu einem Wachstumshormon-Rezeptor-Antagonisten verändert. Pegvisomant bindet an Wachstumshormonrezeptoren der Zelloberfläche, wo es die Bindung von Wachstumshormon blockiert und hierdurch mit der intrazellulären Signaltransduktion von Wachstumshormon interferiert. Pegvisomant ist hochselektiv für den Wachstumshormon-Rezeptor, weshalb keine Kreuzreaktionen mit anderen Zytokinrezeptoren, einschließlich des Prolaktinrezeptors auftreten.

Pharmakodynamische Wirkungen

Eine Hemmung der Wachstumshormon-Wirkung durch Pegvisomant führt zu einer Abnahme der Serumkonzentration von IGF-I und anderen Wachstumshormon-abhängigen Serumproteinen wie dem freien IGF-I, der säurelabilen Untereinheit von IGF-I (ALS) und dem IGF-Bindungsprotein-3 (IGFBP-3).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer 12-wöchigen randomisierten, doppelblinden Multizenterstudie zum Vergleich von Placebo und Pegvisomant, wurden Patienten mit Akromegalie (n = 112) behandelt. Zu allen Untersuchungszeitpunkten nach Behandlungsbeginn wurden in den mit Pegvisomant behandelten Gruppen dosisabhängige, statistisch signifikante Reduktionen der Mittelwerte für IGF-I (p < 0,0001), freies IGF-I (p < 0,05), IGFBP-3 (p < 0,05) und ALS (p < 0,05) beobachtet. Am Ende dieser Studie (Woche 12) normalisierte sich das Serum-IGF-I bei 9,7 %, 38,5 %, 75 % und 82 % der Personen, die mit Placebo, Pegvisomant 10 mg/Tag, 15 mg/Tag bzw. 20 mg/Tag, behandelt wurden.

Statistisch signifikante (p < 0,05) Verbesserungen des Gesamt-Symptomen-Scores wurden für alle Dosisgruppen gegenüber Placebo beobachtet.

Eine Gruppe von 38 Akromegalie-Patienten wurde über mindestens 12 aufeinander folgende Monate (Mittelwert = 55 Wochen) im Rahmen einer offenen Dosis-Titrations-Langzeitstudie mit täglicher Pegvisomant-Gabe beobachtet. In dieser Gruppe sank die durchschnittliche IGF-I-Konzentration von 917 ng/ml auf 299 ng/ml nach Pegvisomant-Gabe, wobei 92 % eine normale (altersgemäße) IGF-I-Konzentration erreichten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Gabe ist die Resorption von Pegvisomant langsam und verzögert, und Serum-Spitzenpiegel von Pegvisomant werden im Allgemeinen erst 33 bis 77 Stunden nach der Gabe erreicht. Der mittlere Resorptionsgrad einer subkutanen Dosis lag, verglichen mit einer intravenösen Dosis, bei 57 %.

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100; < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000; < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie, Leuko- penie, Leukozytose, hämor- rhagische Diathese	
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensitivitätsreaktionen ^b	anaphylaktische Reaktion ^b , anaphylaktoide Reaktion ^b
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Hypoglyk- ämie, Gewichtszunahme	Hypertriglyzeridämie	
Psychiatrische Erkrankungen		anormale Träume	Panikattacke, Ausfall des Kurzzeitgedächtnisses, Apa- thie, Verwirrung, Schlafstö- rung, gesteigerte Libido	Zornesausbruch
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Somnolenz, Tremor, Schwin- del, Hypästhesie	Narkolepsie, Migräne, Geschmacksstörungen	
Augenerkrankungen		Schmerzen am Auge	Asthenopie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ménière-Krankheit	
Herzkrankungen		periphere Ödeme		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe		Laryngospasmus ^b
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Diarrhö	Erbrechen, Konstipation, Übelkeit, aufgetriebenes Abdomen, Dyspepsie, Flatulenz	Hämorrhoiden, verstärkter Speichelfluss, trockener Mund, Störungen an den Zähnen	
Leber- und Gallenerkrankungen		anormale Leberfunktions- tests (z. B. Erhöhung der Transaminase) (siehe Ab- schnitt 4.4)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrose, Quetschung, Pruritus ^b , Hautausschlag ^b	Gesichtsödem, trockene Haut, Hämatomneigung, nächtliches Schwitzen, Erythem ^b , Urtikaria ^b	Angioödem ^b
Skelettmuskulatur und Binde- gewebserkrankungen	Arthralgie	Myalgie, Arthritis		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie	Proteinurie, Polyurie, Nierenfunktionsstörungen	
Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungsort		Reaktionen (einschließlich Hypersensitivität) an der Injektionsstelle, Hämatom oder Blutung an der Injek- tionsstelle, Hypertrophie (z. B. Lipohypertrophie) an der Injektionsstelle ^a , grippe- ähnliche Erkrankung, Müdig- keit, Asthenie, Pyrexie	abnormes Befinden, Wundheilungsstörungen, Hunger	

^a siehe unten Beschreibung spezieller Nebenwirkungen.

^b Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Hypersensitivitätsreaktionen

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Pegvisomant ist relativ gering (7 bis 12 l).

Biotransformation

Der Metabolismus von Pegvisomant wurde nicht untersucht.

Elimination

Die mittlere Gesamtkörperclearance von Pegvisomant nach Mehrfachdosierung liegt schätzungsweise bei 28 ml/Stunde für subkutane Dosierungen und im Bereich von 10 bis 20 mg/Tag. Die renale Clearance von Pegvisomant ist vernachlässigbar, sie beträgt weniger als 1% der Gesamtkörperclearance. Pegvisomant wird langsam aus dem Serum eliminiert. Die geschätzte mittlere Halbwertszeit nach Einzel- oder Mehr-

fachdosierungen liegt im Allgemeinen im Bereich von 74 bis 172 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach einer subkutanen Einzeldosis von Pegvisomant wurde mit steigenden Dosen von 10, 15 oder 20 mg keine Linearität beobachtet. Im Steady State wurde bei pharmakokinetischen Populationsstudien eine annähernd lineare Pharmakokinetik beobachtet. Die Daten von 145 Patienten, die in 2 Langzeitstudien täglich 10, 15 oder 20 mg erhielten, zeigen mittlere Pegvisomant-Serumkonzentrationen (± SD) von ungefähr 8.800 ± 6.300, 13.200 ± 8.000 und 15.600 ± 10.300 ng/ml.

Die Pharmakokinetik von Pegvisomant ist bei normalen gesunden Probanden und Akromegalie-Patienten vergleichbar, obwohl Indi-

viduen mit höherem Körpergewicht zu einer höheren Gesamtkörperclearance von Pegvisomant tendieren als Individuen mit geringerem Körpergewicht und daher höhere Dosen an Pegvisomant benötigen können.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Affen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Wegen der ausgeprägten pharmakologischen Wirkung am Affen wurde jedoch keine systemische Exposition untersucht, welche die bei Patienten mit therapeutischer Dosierung übersteigt. Außer einer Segment II-Studie an Kaninchen wurden keine weiteren Studien zur Reproduktionstoxizität bei Tieren durchgeführt.

Maligne fibröse Histiozytome mit Fibrose und histiozytärer Entzündung wurden an den Injektionsstellen bei den Männchen in einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten beobachtet. Hierbei wurde von einer Exposition ausgegangen, die der 3-fachen Exposition beim Menschen basierend auf den mittleren Plasmakonzentrationen in 2 Langzeitstudien mit einer täglichen Dosis von 30 mg entspricht. Die Bedeutung dieser Reaktion für den Menschen ist derzeit nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

- Glycin
- Mannitol (E 421)
- Dinatriumhydrogenphosphat
- Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Rekonstitution ist das Arzneimittel sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflasche(n) im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche(n) in der/den Faltschachtel(n) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Faltschachtel(n) mit der/den Durchstechflasche(n) mit SOMAVERT-Pulver kann/können einmalig bis zu 30 Tage lang bei einer Raumtemperatur von maximal 25 °C aufbewahrt werden. Das Verbrauchsdatum ist auf der Faltschachtel zu notieren (bis zu 30 Tage ab dem Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank). Die Durchstechflasche(n) muss/müssen vor Licht geschützt werden und darf/dürfen nicht wieder in den Kühlschrank gestellt werden. Die Durchstechflasche(n) mit SOMAVERT-Pulver muss/müssen entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb von 30 Tagen bei Lagerung bei Raumtemperatur verwendet wird/werden oder das auf dem Umkarton aufgedruckte Verfalldatum erreicht ist, je nachdem, was früher eintritt.

Die Fertigspritze(n) nicht über 30 °C lagern oder im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Nach Rekonstitution:

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Typ-I-Flintglas) mit einem Stopfen (Chlorobutylkautschuk), die 10 mg oder 15 mg oder 20 mg oder 25 mg oder 30 mg Pegvisomant als Pulver enthält, und Fertigspritze (Typ-I-Borosilikatglas) mit einem Kolbenstopfen (Bromobutylkautschuk) und

einer Schutzkappe (Bromobutylkautschuk), die 1 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) enthält. Die Farbe der Kunststoffschutzkappe ist spezifisch für die Stärke des Arzneimittels.

SOMAVERT 10 mg und 15 mg

Packungsgröße zu 30 Durchstechflaschen, Fertigspritzen und Sicherheitsnadeln.

SOMAVERT 20 mg, 25 mg und 30 mg

Packungsgröße zu 1 und 30 Durchstechflasche(n), Fertigspritze(n) und Sicherheitsnadel(n)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Spritze und die Sicherheitsnadel zur Gabe der Injektion werden mit dem Arzneimittel mitgeliefert.

Bevor die mitgelieferte Sicherheitsnadel auf die Spritze aufgesteckt werden kann, muss die Kappe von der Fertigspritze entfernt werden. Diese kann abgeknickt werden. Die Spritze sollte aufrecht gehalten werden, um ein Auslaufen zu verhindern. Das Ende der Spritze darf mit nichts in Berührung kommen.



Das Pulver ist mit 1 ml Lösungsmittel zu rekonstituieren. Beim Hinzufügen des Lösungsmittels aus der Spritze sollten Durchstechflasche und Spritze in einem bestimmten Winkel gehalten werden, wie unten im Bild dargestellt.



Das Lösungsmittel wird in die Durchstechflasche mit dem Pulver gegeben. Das Lösungsmittel ist langsam in die Durchstechflasche zu entleeren, um eine mögliche Schaumbildung zu verhindern. Dies würde das Arzneimittel unbrauchbar machen. Zum Auflösen das Pulver vorsichtig mit leichter, kreisender Bewegung schwenken. Nicht

heftig schütteln, da dies zur Denaturierung des Wirkstoffs führen kann.

Vor Verabreichung ist die rekonstituierte Lösung visuell auf Fremdstoffe (oder -körper) oder irgendwelche Veränderungen der physischen Erscheinung zu überprüfen. Im Falle einer entsprechenden Beobachtung muss das Arzneimittel entsorgt werden.

Bevor das aufgelöste SOMAVERT in die Spritze aufgezogen wird, wird die Durchstechflasche mit der immer noch darin steckenden Spritze umgedreht und sichergestellt, dass die Öffnung im Stopfen sichtbar ist, wie unten im Bild dargestellt.



Die Nadel wird so weit herunter gezogen, dass sich die Nadelspitze am niedrigsten Punkt der Flüssigkeit befindet. Der Kolben wird in der Spritze langsam zurückgezogen, um das Arzneimittel aus der Durchstechflasche zu entnehmen. Sollte Luft in der Spritze zu sehen sein, auf den Spritzenzylinder klopfen, damit die Luftblasen nach oben steigen, und danach die Luftblasen vorsichtig in die Durchstechflasche drücken.

Vor der Entsorgung der Spritze und Nadel wird der Nadelschutz über die Nadel gelegt und sichergestellt, dass er einrastet. Spritze und Nadel sollten niemals wiederverwendet werden.

Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

- EU/1/02/240/001
- 10 mg 30 Durchstechflaschen
- EU/1/02/240/002
- 15 mg 30 Durchstechflaschen
- EU/1/02/240/004
- 20 mg 1 Durchstechflasche
- EU/1/02/240/003
- 20 mg 30 Durchstechflaschen
- EU/1/02/240/009
- 25 mg 1 Durchstechflasche
- EU/1/02/240/010
- 25 mg 30 Durchstechflaschen
- EU/1/02/240/011
- 30 mg 1 Durchstechflasche
- EU/1/02/240/012
- 30 mg 30 Durchstechflaschen

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

13. November 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. September 2007

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2020

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

SOMAVERT 10 mg:

Packung mit je 30 Durchstechflaschen **N 3**

SOMAVERT 15 mg:

Packung mit je 30 Durchstechflaschen **N 3**

SOMAVERT 20 mg:

Packung mit je 1 Durchstechflasche **N 1**

Packung mit je 30 Durchstechflaschen **N 3**

SOMAVERT 25 mg:

Packung mit je 30 Durchstechflaschen **N 3**

SOMAVERT 30 mg:

Packung mit je 30 Durchstechflaschen **N 3**

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

SOMAVERT 10 mg:

Packung mit je 30 Durchstechflaschen

SOMAVERT 15 mg:

Packung mit je 30 Durchstechflaschen

SOMAVERT 20 mg:

Packung mit je 30 Durchstechflaschen

SOMAVERT 25 mg:

Packung mit je 30 Durchstechflaschen

SOMAVERT 30 mg:

Packung mit je 30 Durchstechflaschen

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH

Linkstr. 10

10785 Berlin

Tel.: 030 550055-51000

Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Floridsdorfer Hauptstraße 1

A-1210 Wien

Tel.: +43 (0)1 521 15-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt