



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-4921-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 13 de Junio de 2022

Referencia: 1-47-2002-000707-21-3

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-000707-21-3 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la autorización de nuevo prospecto para la Especialidad Medicinal denominada SOMAVERT / PEGVISOMANT, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA, autorizada por Certificado N° 51.889.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma PFIZER S.R.L. el nuevo prospecto presentado para la Especialidad Medicinal denominada SOMAVERT / PEGVISOMANT, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA

SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA, autorizada por Certificado N° 51.889 que consta como IF-2022-50533144-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.889 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000707-21-3

mdg

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.06.13 12:37:36 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.13 12:37:38 -03:00

Secuencia de aminoácidos de la proteína pegvisomant.

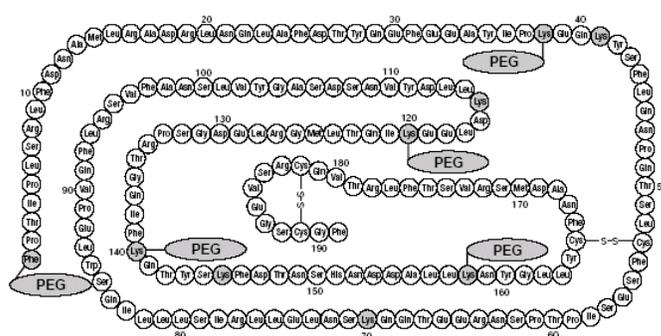


Figura 1: Los residuos marcados indican sitios de unión PEG (Phe₁, Lys₃₈, Lys₄₁, Lys₇₀, Lys₁₁₅, Lys₁₂₀, Lys₁₄₀, Lys₁₅₈).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

Pegvisomant se une selectivamente a los receptores de la hormona de crecimiento (GH) en las superficies celulares, donde bloquea la unión de la hormona de crecimiento endógena, y de este modo afecta la transducción de señales de la GH. La inhibición de la acción de la GH da como resultado concentraciones séricas menores del factor de crecimiento análogo a la insulina I (IGF-I), así como también otras proteínas séricas inducidas por GH, incluyendo la proteína de unión IGF-3 (IGFBP-3), y la subunidad ácido lábil (ALS).

Farmacodinamia

El pegvisomant se une selectivamente al receptor de GH y no reacciona de forma cruzada con otros 19 receptores de citocinas probados, incluida la prolactina. Pegvisomant disminuye las concentraciones séricas de IGF-I, IGF-I libre, ALS e IGFBP-3 (ver Estudios clínicos - Figura 2).

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Luego de la administración subcutánea, las concentraciones de pegvisomant séricas pico, generalmente se alcanzan de 33 a 77 horas después de la administración. El alcance medio de absorción de una dosis subcutánea de 20 mg fue del 57%, respecto de una dosis intravenosa de 10 mg.

Distribución

El volumen aparente medio de distribución de pegvisomant es 7L (coeficiente del 12% de variación), indicando que pegvisomant no se distribuye extensamente en los tejidos. Luego de una administración subcutánea única, la exposición (C_{max} , ABC) a pegvisomant aumenta en forma no proporcional con dosis cada vez mayores. Las concentraciones de pegvisomant séricas medias \pm SEM luego de 12 semanas de tratamiento con dosis diarias de 10, 15 y 20 mg fueron 6600 ± 1330 ; 16000 ± 2200 ; y 27000 ± 3100 ng/mL, respectivamente.

Metabolismo y Eliminación

La molécula de pegvisomant contiene polímeros de polietilenglicol covalentemente unidos para reducir el índice del clearance. El clearance de pegvisomant, luego de dosis múltiples, es menor que los observados luego de una dosis única. El clearance sistémico corporal total medio de pegvisomant luego de dosis múltiples es estimado en un rango

LLD_Arg_USPIv22_20Ago2021 EUSPC 21sep2021_v1

de 36 a 28 mL/h en dosis subcutáneas que oscilan de 10 a 20 mg/día, respectivamente. El clearance de pegvisomant resultó aumentar con el peso corporal. Pegvisomant es eliminado del suero con una vida media promedio de 60 a 138 horas luego de dosis múltiples o únicas. Menos del 1% de la droga administrada se recupera en la orina durante 96 horas. La vía de eliminación de pegvisomant no ha sido estudiada en humanos.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

En ensayos clínicos, los pacientes en tratamiento con opiáceos a menudo necesitaron concentraciones séricas mayores de pegvisomant para lograr la supresión del IGF-I apropiada, en comparación con los pacientes que no recibieron opiáceos. El mecanismo de esta interacción se desconoce. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacciones Medicamentosas).

Poblaciones Especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal, pacientes con insuficiencia hepática, pacientes geriátricos o pacientes pediátricos y no se han estudiado los efectos de la raza en la farmacocinética de pegvisomant. No se encontró ningún efecto de género en la farmacocinética de pegvisomant en un análisis farmacocinético poblacional.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Un total de ciento doce pacientes (63 hombres y 49 mujeres) con acromegalia participaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado y de doble ciego de 12 semanas de duración, que comparó placebo con SOMAVERT. La edad media \pm SD fue de 48 ± 14 años y la duración media de la acromegalia fue de 8 ± 8 años. A noventa y tres se les había realizado una cirugía pituitaria anterior, de los cuales 57 también recibieron tratamiento convencional con radioterapia. Seis pacientes recibieron radioterapia sin cirugía, nueve habían recibido solamente tratamiento farmacológico y cuatro no habían recibido ningún tratamiento previo. Al inicio del estudio, la media del tiempo \pm SD desde la última cirugía o tratamiento con radioterapia de los sujetos, respectivamente, fue de $6,8 \pm 0,93$ años ($n=63$) y $5,6 \pm 0,57$ años ($n=93$).

Los sujetos calificaron para la participación en el estudio si su IGF-I sérica, extraída después del período de reposo farmacológico, fue $\geq 1,3$ veces el límite superior del rango normal ajustado para la edad. Fueron asignados aleatoriamente en la visita inicial a uno de los cuatro grupos de tratamiento: placebo ($n=32$), 10 mg/día ($n=26$), 15 mg/día ($n=26$) o 20 mg/día ($n=28$) de SOMAVERT subcutáneo. El principal criterio de evaluación de la eficacia fue el cambio porcentual en las concentraciones de IGF-I desde el inicio y hasta la semana 12. Los tres grupos que recibieron SOMAVERT demostraron reducciones estadísticamente significativas ($p<0,01$) en los niveles séricos de IGF-I comparados con el grupo placebo (Tabla 1).

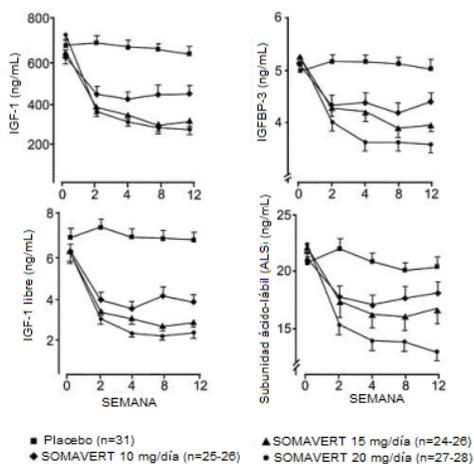
Tabla 1. Cambios de Porcentajes Medios Basales en el IGF-I en la Semana 12 en la Población a Tratar.

	Placebo n= 31	SOMAVERT		
		10 mg/día n=26	15 mg/día n=26	20 mg/día n=28
Valores iniciales medios IGF-I (ng/mL) (SD)	670 (288)	627 (251)	649 (293)	732 (205)
Cambios de Porcentajes medios basales en el IGF-I (SD)	-4,0 (17)	-27 (28)	-48 (26)	-63 (21)
SOMAVERT menos placebo (95% IC en la diferencia de tratamiento)		-23* (-35, -11)	-44* (-56, -33)	-59* (-68, -49)

* $P<0,01$; n= número de pacientes; SD= desviación estándar

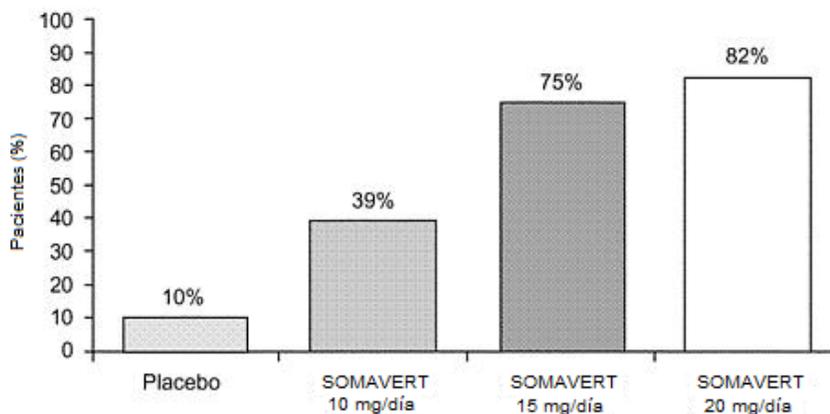
También hubo reducciones en los niveles séricos de IGF-I libre, IGFBP-3 y ALS en comparación con el placebo en todas las visitas posteriores al inicio (Figura 2).

Figura 2. Efectos de SOMAVERT sobre los Marcadores Séricos (Media ± Desvío Estándar).



Luego de 12 semanas de tratamiento, los niveles del IGF-I séricos fueron normales en el 10%, 39%, 75% y 82% de los sujetos tratados con placebo, 10, 15 ó 20 mg/día de SOMAVERT, respectivamente. (Figura 3).

Figura 3. Porcentaje de Pacientes cuyos niveles del IGF-I se normalizaron a las 12 semanas



La Tabla 2 muestra el efecto del tratamiento con SOMAVERT sobre el tamaño del anillo (tamaños estándares de joyería convertidos en puntajes numéricos de 1 a 63), y sobre los puntajes totales e individuales en signos y síntomas de acromegalia. Cada puntaje individual (en edema leve del tejido, artralgia, dolor de cabeza, perspiración y fatiga) estuvo basado en una escala de estimación ordinal de nueve puntos (0= ausente y 8= severo e incapacitado), y el puntaje total derivó de una suma de puntajes individuales. Los puntajes basales medios fueron los siguientes: tamaño

del anillo = 47,1; signos y síntomas totales = 15,2; edema leve del tejido = 2,5; artralgia = 3,2; dolor de cabeza = 2,4; perspiración = 3,3 y fatiga = 3,7.

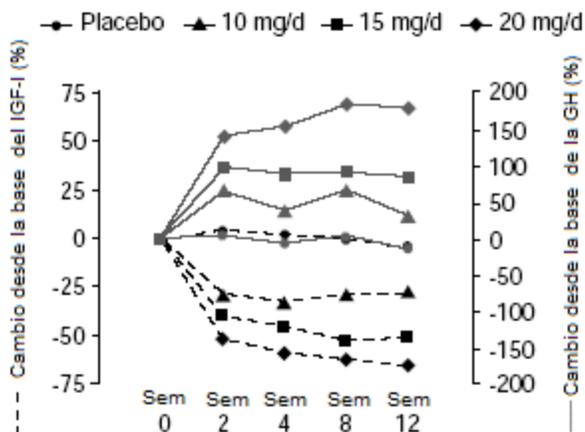
Tabla 2. Cambios medios Basales (SD) en la Semana 12 en el Tamaño del Anillo y Signos y Síntomas de Acromegalia.

	SOMAVERT			Placebo N=30
	10 mg/día n=26	15 mg/día n=24-25	20 mg/día n=26-27	
Tamaño del Anillo	-0,8 (1,6)	-1,9 (2,0)	-2,5 (3,3)	-0,1 (2,3)
Puntaje total en signos y síntomas de acromegalia	-2,5 (4,3)	-4,4 (5,9)	-4,7 (4,7)	1,3 (6,0)
Edema leve del tejido	-0,7 (1,6)	-1,2 (2,3)	-1,3 (1,3)	0,3 (2,3)
Artralgia	-0,3 (1,8)	-0,5 (2,5)	-0,4 (2,1)	0,1 (1,8)
Dolor de cabeza	-0,4 (1,6)	-0,3 (1,4)	-0,3 (2,0)	0,1 (1,7)
Perspiración	-0,6 (1,6)	-1,1 (1,3)	-1,7 (1,6)	0,1 (1,7)
Fatiga	-0,5 (1,4)	-1,3 (1,7)	-1,0 (1,6)	0,7 (1,5)

El tamaño del anillo en la semana 12 fue menor (mejor) en los grupos tratados con 15 o 20 mg de SOMAVERT, en comparación con placebo. El puntaje total medio en signos y síntomas en la semana 12 fue menor (mejor) en cada uno de los grupos tratados con SOMAVERT, en comparación con el grupo tratado con placebo.

Las concentraciones séricas de la hormona de crecimiento (GH), como las medidas por los ensayos de investigación utilizando anticuerpos que no provocan reacciones en forma cruzada con pegvisomant aumentan dentro de las dos semanas de comenzado el tratamiento con SOMAVERT. La respuesta de la GH más importante fue observada en pacientes tratados con SOMAVERT con dosis mayores a 20 mg/día. Este efecto es, presumiblemente, el resultado de la menor inhibición de la secreción de la GH a medida que los niveles del IGF-I descienden. Como se muestra en la Figura 4, cuando a los pacientes con acromegalia se les dio una dosis de ataque de SOMAVERT seguida por una dosis diaria fija, este aumento en la GH fue inversamente proporcional a la disminución en el IGF-I y generalmente se estabilizó hacia la semana 2. Las concentraciones de la GH séricas también permanecieron estables en pacientes tratados con SOMAVERT durante el promedio de 43 semanas (rango de 0-82 semanas).

Figura 4. Cambio de Porcentaje en Concentraciones de IGF-I y GH Séricas.



En la extensión abierta del estudio clínico, participaron 109 sujetos (incluso 6 pacientes nuevos) con una exposición media al tratamiento de 42,6 semanas (rango de 1 día a 82 semanas). 93 sujetos (85,3%) tuvo/sufrió un evento adverso, 16 (14,7%) un SAE (evento adverso serio) y 4 interrumpieron (3,7%) el tratamiento debido a un EA (cefaleas, resultados elevados en la prueba de función hepática, cáncer de páncreas y aumento de peso). Un total de 100 (92,6%) de los 108 sujetos con datos de IGF-I disponibles tenían una concentración IGF-I normal durante cualquier visita del estudio.

DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Una dosis de ataque de 40 mg de SOMAVERT debe ser administrada en forma subcutánea bajo supervisión médica. Luego, al paciente se le debe informar que debe comenzar con inyecciones subcutáneas diarias de 10 mg de SOMAVERT.

Proporcione capacitación adecuada en la técnica de inyección subcutánea a los pacientes para que puedan recibir inyecciones subcutáneas una vez al día.

Las concentraciones del IGF-I séricas deben ser medidas cada cuatro o seis semanas, en las cuales la dosificación de SOMAVERT debe ser ajustada en incrementos de 5 mg/día si los niveles del IGF-I todavía son elevados (o disminuciones de 5 mg, si los niveles del IGF-I han disminuido por debajo del rango normal). Aunque los objetivos del tratamiento son lograr (y luego mantener) las concentraciones del IGF-I séricas dentro del rango normal de ajuste por edad y aliviar los signos y síntomas de acromegalia, la titulación de la dosis debe ser en base a los niveles del IGF-I. Se desconoce si los pacientes que permanecen sintomáticos mientras se logran niveles de IGF-I normalizados, se beneficiarían con una dosis mayor de SOMAVERT. El rango de dosificación se encuentra entre 10 mg y 30 mg por vía subcutánea una vez al día y la dosis diaria máxima es de 30 mg aplicados por vía subcutánea una vez al día.

Evaluar pruebas hepáticas antes de comenzar con SOMAVERT

Antes de comenzar el tratamiento con SOMAVERT, se les deberá realizar a los pacientes una evaluación de los niveles iniciales de las pruebas hepáticas [alanina aminotransferasa en suero (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total en suero (BT) y fosfatasa alcalina (Fal)]. Para recibir recomendaciones en cuanto al inicio del tratamiento con SOMAVERT con base en las pruebas hepáticas iniciales y las recomendaciones para controlar las pruebas hepáticas mientras se encuentra bajo tratamiento con SOMAVERT, consulte la Tabla 3 en Advertencias y Precauciones.

Preparación de la dosis

SOMAVERT se presenta como un polvo liofilizado. Cada frasco ampolla de SOMAVERT debe ser reconstituido con 1 ml de disolvente proporcionado en el envase (Agua Estéril para Inyectables). Las instrucciones con respecto a la reconstitución y administración se encuentran incluidas en el envase de SOMAVERT y se deben seguir cuidadosamente. Para preparar la solución, utilizar 1 ml de Agua Estéril para Inyectables e inyectarlo dentro del frasco-ampolla de SOMAVERT, dirigiendo el chorro del líquido sobre las paredes de vidrio del frasco-ampolla. Sostener el frasco-ampolla entre las palmas de ambas manos y lentamente hacerlo girar para disolver el polvo. **No sacudir el frasco-ampolla**, dado que esto podría causar la desnaturalización de pegvisomant. Desechar el frasco-ampolla del diluyente que contenga agua para inyectables sobrante. Luego de la reconstitución, cada frasco-ampolla de SOMAVERT contiene 10 mg o 15 mg de la proteína de pegvisomant en 1 ml de solución. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detección de partículas y decoloración, previa a la administración. La solución debe estar clara después de la reconstitución. Si la solución está turbia, no inyectarla. Se debe administrar una sola dosis de cada frasco-ampolla. SOMAVERT debe ser administrado dentro de las seis horas después de la reconstitución.

Pegvisomant puede ser dado en el muslo, glúteo, parte superior del brazo, o abdomen; el sitio de inyección subcutánea debe rotarse diariamente para ayudar a prevenir la lipohipertrofia.

CONTRAINDICACIONES

SOMAVERT se encuentra contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. El tapón del frasco-ampolla de SOMAVERT contiene látex.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipoglucemia asociada con la disminución de la GH en pacientes con diabetes mellitus

El efecto de la GH se opone al efecto de la insulina sobre el metabolismo de los carbohidratos disminuyendo la sensibilidad a la insulina; de este modo, la tolerancia a la glucosa puede aumentar en algunos pacientes tratados con SOMAVERT. Aunque ninguno de los pacientes con acromegalia y diabetes mellitus que fueron tratados con SOMAVERT durante los estudios clínicos tuvieron hipoglucemia clínicamente relevante, estos pacientes deberán ser cuidadosamente monitoreados y las dosis de medicamentos antidiabéticos reducidas cuando sea necesario.

Toxicidad hepática

Los niveles séricos basales de Fal, BT, AST y ALT deben obtenerse previo al inicio del tratamiento con SOMAVERT. La Tabla 3 enumera las recomendaciones con respecto al inicio del tratamiento con SOMAVERT en base a los resultados del hepatograma. Se han observado elevaciones asintomáticas y transitorias de las transaminasas de hasta 15 veces el LSN en <2% de los pacientes entre dos ensayos abiertos (con un total de 147 pacientes). Estos informes no estuvieron asociados con un aumento en la bilirrubina. Los aumentos de las transaminasas se normalizaron con el tiempo, con frecuencia después de suspender el tratamiento.

Los informes posteriores a la comercialización han identificado elevaciones en las transaminasas hepáticas séricas hasta más de 20 veces el LSN asociadas con la elevación de la bilirrubina total mayor de 2 veces el LSN. En muchos de estos casos, la interrupción de la terapia con SOMAVERT resultó en una mejora o resolución de las anomalías hepáticas de laboratorio.

SOMAVERT se debía utilizar conforme a la información de la Tabla 4 en cuanto a las anomalías hepáticas.

Tabla 3. Recomendaciones para Iniciar el tratamiento con SOMAVERT en base al hepatograma y monitoreo del mismo durante el tratamiento con SOMAVERT.

Niveles basales de hepatograma	Recomendaciones
Normales	Puede tratarse con SOMAVERT. Monitorear el hepatograma a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses de tratamiento, trimestralmente durante los próximos 6 meses y luego semestralmente, durante el año siguiente.
Elevados, pero menor o igual a 3 veces el LSN	Puede tratarse con SOMAVERT; no obstante, monitorear el hepatograma mensualmente, durante por lo menos un año luego del inicio del tratamiento y luego semestralmente durante el próximo año.
Mayores a 3 veces el LSN	No tratar con SOMAVERT hasta que una evaluación exhaustiva establezca la causa de la disfunción hepática del paciente. Determinar si se encuentra colelitiasis o coledocolitiasis, especialmente en pacientes con antecedentes de tratamiento previo con análogos de somatostatina. En base a la evaluación, considerar el inicio del tratamiento con SOMAVERT. Si se decide el tratamiento, el hepatograma y los síntomas clínicos deben ser monitoreados muy detenidamente.

Si un paciente desarrolla aumentos en el hepatograma, o cualquier otro signo o síntoma de disfunción hepática, mientras recibe SOMAVERT, se recomienda el siguiente manejo del paciente (Tabla 4).

Tabla 4. Recomendaciones clínicas con base en los resultados de las pruebas hepáticas mientras dura el tratamiento con SOMAVERT.

Niveles del hepatograma y Signos / Síntomas Clínicos	Recomendaciones
Mayor o igual a 3 veces, pero menor a 5 veces el LSN (sin signos/síntomas de hepatitis u otra lesión en el hígado, o aumento en la TB sérica).	Puede continuar el tratamiento con SOMAVERT. No obstante, monitorear el hepatograma semanalmente para determinar si ocurren más aumentos (ver debajo). Además, realizar una evaluación hepática exhaustiva para discernir si una causa alternativa de disfunción hepática se encuentra presente.
Por lo menos 5 veces el LSN, o elevaciones de transaminasas por lo menos 3 veces el LSN asociadas con cualquier aumento en la TB sérica (con o sin signos/síntomas de hepatitis u otra lesión del hígado)	Suspender SOMAVERT inmediatamente. Realizar una evaluación hepática exhaustiva, incluyendo hepatogramas consecutivos, para determinar si los niveles séricos vuelven a ser normales y cuándo ocurre esto. Si el hepatograma se normaliza, a pesar de que una causa alternativa de disfunción hepática sea descubierta, considerar el reinicio cauteloso del tratamiento con SOMAVERT, con el monitoreo frecuente del hepatograma.
Signos o síntomas que indiquen hepatitis u otra lesión del hígado (ej. ictericia, bilirrubina, fatiga, náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior izquierdo, ascitis, edema de origen desconocido, hematomas a repetición).	Inmediatamente, realizar una evaluación exhaustiva. Si se confirma una lesión del hígado, el medicamento deberá suspenderse.

Reactividad cruzada con ensayos de GH

SOMAVERT tiene una similitud estructural significativa con la hormona del crecimiento (GH) que hace que reaccione de forma cruzada en los ensayos de GH disponibles comercialmente. Dado que las concentraciones séricas de dosis terapéuticamente efectivas de SOMAVERT son generalmente de 100 a 1000 veces más altas que las concentraciones reales de GH en suero observadas en pacientes con acromegalia, las mediciones de las concentraciones séricas de GH aparecerán falsamente elevadas.

Lipohipertrofia

Ha habido casos de lipohipertrofia en pacientes tratados con SOMAVERT. En un estudio doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas de duración, se informó un caso (1,3%) de lipohipertrofia en el lugar de la inyección en un sujeto que recibía 10 mg/día. El sujeto se recuperó mientras duraba el tratamiento. Entre dos estudios abiertos (con un total de 147 pacientes), hubo dos sujetos, ambos recibían 10 mg/día, que desarrollaron lipohipertrofia. Un caso se recuperó durante el tratamiento y el otro culminó con el abandono del tratamiento. Se deben alternar los lugares de la inyección a diario para ayudar a prevenir la lipohipertrofia (aplicar en un lugar diferente al de la última inyección).

Hipersensibilidad sistémica

En pacientes con reacciones de hipersensibilidad sistémica, se debe tener precaución y una estrecha vigilancia al reiniciar el tratamiento con SOMAVERT (ver Reacciones adversas).

LLD_Arg_USPIv22_20Ago2021 EUSPC 21sep2021_v1

Información para pacientes

Los pacientes y todas las personas que puedan administrar SOMAVERT deben ser cuidadosamente informados por el profesional de la salud sobre cómo reconstituir correctamente e inyectar el producto (ver instrucciones adjuntas).

A los pacientes se les debe informar acerca de la necesidad del monitoreo periódico del hepatograma. Se les debe decir que interrumpan inmediatamente el tratamiento y que se contacten con su médico si comienzan con ictericia. Además, a los pacientes se les debe concientizar sobre los niveles de IGF-I periódicos que se van a necesitar obtener para permitirle al médico ajustar correctamente la dosis de SOMAVERT.

Pruebas de Laboratorio

Pruebas Hepáticas

Las recomendaciones para el monitoreo del hepatograma se encuentran establecidas anteriormente (ver Alteraciones en el hepatograma).

Niveles del IGF-I

El tratamiento de SOMAVERT debe ser evaluado con el monitoreo de las concentraciones séricas de IGF-I cuatro a seis semanas luego de que el tratamiento se inicie o que cualquier ajuste de dosis sea realizado y por lo menos cada seis meses después de que los niveles del IGF-I se hayan normalizado. Los objetivos del tratamiento deben ser los de mantener la concentración sérica de IGF-I del paciente dentro del rango normal de ajuste por edad y controlar los signos y síntomas de acromegalia.

Niveles de GH

Pegvisomant afecta las mediciones de las concentraciones séricas de GH realizadas con las determinaciones de GH disponibles comercialmente (ver Interacciones con Pruebas de Laboratorio). Además, aun cuando sean determinados con exactitud, los niveles de la GH usualmente aumentan durante el tratamiento con SOMAVERT. Por lo tanto, el tratamiento con SOMAVERT no debe ser ajustado en base a las concentraciones séricas de GH.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Insulina y/u otros agentes hipoglucemiantes

Los pacientes con acromegalia y diabetes mellitus que están siendo tratados con insulina y/o agentes hipoglucemiantes orales pueden requerir reducciones de dosis de estos agentes terapéuticos después del inicio del tratamiento con SOMAVERT (ver Advertencias y Precauciones).

Opioides

En estudios clínicos, los pacientes tratados con opiáceos, a menudo, necesitaron concentraciones séricas de pegvisomant mayores, para lograr la supresión del IGF-I apropiado, comparados con pacientes que no recibieron opiáceos. El mecanismo de esta interacción se desconoce.

Interacciones con Pruebas de Laboratorio

Pegvisomant posee una estructura significativamente similar a la GH que provoca una reacción cruzada en las determinaciones de GH disponibles comercialmente. Dado que las concentraciones séricas de pegvisomant en dosis efectivas terapéuticamente son generalmente 100 a 1000 veces mayores que los niveles séricos endógenos de GH vistos en pacientes con acromegalia, las determinaciones de GH disponibles comercialmente exagerarán los niveles verdaderos de GH. Por lo tanto, el tratamiento con SOMAVERT no debe ser monitoreado o ajustado en base a las concentraciones séricas de GH informadas por estos ensayos. En cambio, el monitoreo y los ajustes de dosis deben ser en base a los niveles séricos de IGF-I.

LLD_Arg_USPIv22_20Ago2021 EUSPC 21sep2021_v1

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

Pegvisomant se administró por vía subcutánea a ratas, diariamente durante 2 años, en dosis de 2, 8 y 20 mg/kg (alrededor de 2, 10 y 25 veces la dosis única de 20 mg en humanos basada en el ABC).

El tratamiento a largo plazo con dosis de pegvisomant de 8 y 20 mg/kg causó un aumento de histiocitoma fibroso maligno en los sitios de inyección en ratones macho. No se observaron tumores en los sitios de inyección en ratas hembras en las mismas dosis. La mayor incidencia de tumores en los sitios de inyección fue muy probablemente causada por la irritación y la alta sensibilidad de la rata a repetidas inyecciones subcutáneas.

Mutagénesis

Pegvisomant no causó alteraciones genéticas en los ensayos *in vitro* estándar (mutación bacteriana, aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos).

Deterioro de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con pegvisomant

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

Los informes posteriores a la comercialización del uso de SOMAVERT en mujeres embarazadas son insuficientes para establecer un riesgo asociado al medicamento para defectos congénitos severos, abortos espontáneos o resultados adversos maternos o fetales. La acromegalia puede mejorar durante el embarazo (ver Consideraciones clínicas). En estudios de reproducción en animales, se observó fetotoxicidad a una dosis 6 veces la dosis humana máxima recomendada en función del área de la superficie corporal después de la administración subcutánea de pegvisomant durante la organogénesis o durante el período de preimplantación (ver Datos).

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad

Los datos publicados de informes de casos, series de casos y un pequeño estudio de intervención en mujeres embarazadas con acromegalia han demostrado que la acromegalia puede mejorar o estabilizarse sin tratamiento durante el embarazo, especialmente si la acromegalia se trata antes del embarazo. En casos raros, la acromegalia puede empeorar durante el embarazo. Dado que los niveles de IGF-1 puede cambiar fisiológicamente durante el embarazo y la interpretación de los niveles de IGF-1 y de la hormona del crecimiento en mujeres embarazadas con acromegalia puede no ser confiable, se recomienda hacer un monitoreo clínico.

Datos

Datos en Animales

El desarrollo embrionario temprano y los estudios teratológicos fueron realizados en dos estudios separados, en los cuales, se administró a conejas preñadas dosis subcutáneas de pegvisomant de 1, 3 y 10 mg/kg/día. No hubo evidencias de efectos teratogénicos asociados con el tratamiento de pegvisomant durante la organogénesis. Con la dosis de 10 mg/kg/día (10 veces la dosis terapéutica humana máxima en base al área de superficie corporal), un aumento leve, reproducible, en la pérdida postimplantación fue observado en ambos estudios.

Lactancia

Resumen de riesgos

LLD_Arg_USPIv22_20Ago2021 EUSPC 21sep2021_v1

La información limitada de un informe de un caso en la literatura publicada informó que el nivel de pegvisomant en la leche humana estaba por debajo del nivel de detección. No hay información disponible sobre los efectos del medicamento en el lactante o los efectos del medicamento sobre la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de SOMAVERT y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado a causa de SOMAVERT o por la afección materna subyacente.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Advertir del potencial de embarazo no deseado con mujeres premenopáusicas, ya que los beneficios terapéuticos de una reducción en los niveles de hormona del crecimiento (GH) y la normalización de la concentración del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) en mujeres con acromegalia tratadas con pegvisomant, pueden mejorar la fertilidad.

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de SOMAVERT en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de SOMAVERT no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años de edad y mayores para determinar si ellos responden de manera diferente a los individuos más jóvenes. En general, la selección de dosis en un paciente mayor debe ser cuidadosa, usualmente comenzando con la menor dosis del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función cardiaca, renal o hepática y de enfermedad o tratamiento médico concomitante.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado SOMAVERT en pacientes con insuficiencia renal, y no se conoce la eficacia y seguridad en esta población de pacientes.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas clínicamente significativas que aparecen en otra sección del prospecto incluyen:

- Hipoglucemia asociada con disminución de GH en pacientes con diabetes mellitus (ver Advertencias y Precauciones)
- Toxicidad hepática (ver Advertencias y Precauciones)
- Reactividad cruzada con ensayos de GH (ver Advertencias y Precauciones)
- Lipohipertrofia (ver Advertencias y Precauciones)
- Hipersensibilidad sistémica (ver Advertencias y Precauciones)

Elevaciones de concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) mayores a 10 veces el límite superior de lo normal (LSN) fueron informadas en dos pacientes (0,8%) expuestos a SOMAVERT durante estudios clínicos previos a la comercialización. A un paciente se le volvió a dar SOMAVERT, y la recurrencia de los niveles de transaminasas elevados indicaron una relación causal probable entre la administración del medicamento y la elevación de las enzimas del hígado. Una biopsia del hígado llevada a cabo en el segundo paciente fue consistente con hepatitis crónica de etiología desconocida. En ambos pacientes, las elevaciones de transaminasas se normalizaron luego de la interrupción del medicamento. Las elevaciones en los niveles de la ALT y AST no estuvieron asociadas con los niveles mayores de bilirrubina total sérica (BT) y fosfatasa alcalina (Fal), con la excepción de dos pacientes con mínimos aumentos asociados en niveles de Fal (a saber, menos de 3 veces el LSN). Las elevaciones de transaminasas no parecieron estar relacionadas con la dosis administrada de SOMAVERT,

LLD_Arg_USPIv22_20Ago2021 EUSPC 21sep2021_v1

generalmente ocurrieron dentro de las 4 a 12 semanas del inicio del tratamiento y no estuvieron asociadas con ninguno de los factores predictivos genéticos, de fenotipo o bioquímicos identificables.

Experiencia en Estudios Clínicos

A causa de que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, de dosis fija, controlado con placebo de SOMAVERT en sujetos con acromegalia, 32 sujetos recibieron placebo y 80 sujetos recibieron SOMAVERT una vez al día (ver Estudios clínicos). Un total de 108 sujetos (30 placebo, 78 SOMAVERT) completaron 12 semanas de tratamiento del estudio.

Ocho pacientes con acromegalia (5,3%) fueron retirados de los estudios clínicos previos a la comercialización debido a eventos adversos, incluyendo dos pacientes con marcadas elevaciones de transaminasas (ver Alteraciones en el hepatograma), un paciente con lipohipertrofia en los sitios de inyección, y un paciente con aumento de peso substancial. La mayoría de los eventos adversos informados fueron de intensidad leve a moderada y de duración limitada. La mayoría de los eventos adversos no parecieron ser dependientes de la dosis. La Tabla 5 muestra la incidencia de los eventos adversos emergentes del tratamiento que fueron informados en por lo menos dos pacientes tratados con SOMAVERT y con frecuencias mayores que con placebo durante estudios controlados con placebo de 12 semanas.

Tabla 5. Número de pacientes (%) con Acromegalia que informaron eventos adversos en un estudio con SOMAVERT controlado con placebo de 12 semanas.

Evento Adverso	SOMAVERT			Placebo N=32
	10 mg/día n=26	15 mg/día n=26	20 mg/día n=28	
Cuerpo en General				
Infección †	6 (23%)	0	0	2 (6%)
Dolor	6 (8%)	1 (4%)	4 (14%)	2 (6%)
Reacción en el sitio de inyección	2 (8%)	1 (4%)	3 (11%)	0
Lesión accidental	2 (8%)	1 (4%)	0	1 (3%)
Dolor de espalda	2 (8%)	0	1 (4%)	1 (3%)
Síndrome gripal	1 (4%)	3 (12%)	2 (7%)	0
Dolor de pecho	1 (4%)	2 (8%)	0	0
Sistema Digestivo				
Pruebas anormales de la función hepática	3 (12%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (3%)
Diarrea	1 (4%)	0	4 (14%)	1 (3%)
Náuseas	0	2 (8%)	4 (14%)	1 (3%)
Sistema Nervioso				
Mareos	2 (8%)	1 (4%)	1 (4%)	2 (6%)
Parestesia	0	0	2 (7%)	2 (6%)
Trastornos nutricionales y metabólicos				
Edema periférico	2 (8%)	0	1 (4%)	0
Sistema Cardiovascular				
Hipertensión	0	2 (8%)	0	0
Sistema Respiratorio				
Sinusitis	2 (8%)	0	1 (4%)	1 (3%)

LLD_Arg_USPIv22_20Ago2021 EUSPC 21sep2021_v1

* La Tabla incluye solamente aquellos eventos adversos que fueron informados en por lo menos 2 pacientes y en una incidencia mayor en pacientes tratados con SOMAVERT que en pacientes tratados con placebo.

† Los 6 eventos adversos codificados como “infección” en el grupo tratado con SOMAVERT 10 mg fueron informados como síntomas de resfrío (3), infección respiratoria superior (1), ampollas (1), e infección de oído (1). Los 2 eventos en el grupo de placebo fueron informados como síntomas de resfrío (1) e infección en el tórax (1).

Inmunogenicidad

En estudios clínicos previos a la comercialización, aproximadamente el 17% de los pacientes desarrolló anticuerpos anti-GH no neutralizantes de bajo título. Aunque la presencia de estos anticuerpos no pareció influenciar la eficacia de SOMAVERT, se desconoce la importancia clínica de estos anticuerpos durante tiempo prolongado. No se encuentra disponible comercialmente ninguna determinación de anticuerpos antipegvisomant para pacientes que reciben SOMAVERT.

Los datos anteriores reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de la prueba se consideraron positivos para anticuerpos contra SOMAVERT. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluyendo el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra SOMAVERT con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Tabla de reacciones adversas

El listado que se indica a continuación contiene las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o que fueron notificadas de manera espontánea, clasificadas según el sistema de clasificación de órgano y sistemas. Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con las siguientes categorías:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

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

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	No conocidas (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, diátesis hemorrágica	
Trastornos del sistema inmunológico			reacciones de hipersensibilidad ^b	reacción anafiláctica ^b , reacción anafilactoide ^b

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100)	No conocidas (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipoglucemia, aumento de peso	hipertrigliceridemia	
Trastornos psiquiátricos		sueños anormales	ataque de pánico, pérdida de memoria a corto plazo, apatía, confusión, trastorno del sueño, aumento de la libido	irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	somnolencia, temblores, mareo, hipoestesia	narcolepsia, migraña, disgeusia	
Trastornos oculares		dolor ocular	astenopía	
Trastornos del oído y del laberinto			enfermedad de Meniere	
Trastornos cardiacos		edema periférico		
Trastornos vasculares		hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea		laringoespasmob
Trastornos gastrointestinales	diarrea	vómitos, estreñimiento, náuseas, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia	hemorroides, aumento de la salivación, sequedad de boca, trastornos dentales	
Trastornos hepatobiliares		pruebas de función hepática anormales (ej. aumento de transaminasas)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		hiperhidrosis, contusión, prurito ^b , exantema ^b	edema facial, sequedad de piel, tendencia a hematomas, sudoración nocturna, eritema ^b , urticaria ^b	angioedemab
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia	mialgia, artritis		

LLD_Arg_USPIv22_20Ago2021 EUSPC 21sep2021_v1

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	No conocidas (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)
Trastornos renales y urinarios		hematuria	proteinuria, poliuria, insuficiencia renal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		reacción en el lugar de la inyección (incluyendo hipersensibilidad en el lugar de la inyección), hematomas o hemorragia en el lugar de la inyección, hipertrofia en el lugar de la inyección (por ejemplo lipohipertrofia) ^a , síndrome gripal, fatiga, astenia, pirexia	sensación anómala, alteración de la cicatrización, hambre	

^a Ver más abajo la descripción de las reacciones adversas señaladas

^b Reacción adversa relacionada con la reacción de hipersensibilidad

Descripción de las reacciones adversas señaladas

La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección se caracterizaron por eritemas y dolor localizados, que se resolvieron de forma espontánea con tratamiento sintomático local, sin necesidad de interrumpir el tratamiento con pegvisomant. Se han observado casos de hipertrofia en el lugar de administración incluyendo lipohipertrofia.

Se observó el desarrollo de anticuerpos aislados de baja titulación para la hormona de crecimiento en el 16,9% de los pacientes tratados con pegvisomant. Se desconoce la relevancia clínica de estos anticuerpos.

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado reacciones sistémicas de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilectoides, laringoespasma, angioedema, reacciones cutáneas generalizadas (exantema, eritema, prurito, urticaria). Algunos pacientes requirieron hospitalización. Los síntomas no volvieron a aparecer en todos los pacientes tras reiniciar el tratamiento.

Registro de pacientes con acromegalia tratados con SOMAVERT

ACROSTUDY es un registro de observación internacional que obtiene los datos de seguridad a largo plazo en pacientes con acromegalia tratados con SOMAVERT, según se utiliza en la práctica clínica. La dosis de tratamiento y el cronograma se determinaron a criterio de cada médico tratante. Si bien era obligatorio el control de la seguridad según el cronograma estipulado, no se realizaron todas las evaluaciones en todos los puntos temporales para cada

LLD_Arg_USPIv22_20Ago2021 EUSPC 21sep2021_v1

paciente. Como consecuencia de esto, las tasas de comparación de los eventos adversos con relación al ensayo clínico original no resultan apropiadas. En un informe provisorio, hubo 1288 pacientes inscritos (duración media del tratamiento de 3,7 años).

Al inicio del tratamiento con SOMAVERT 648 pacientes se encontraban bajo monoterapia con SOMAVERT por acromegalia. De los 454 pacientes que tuvieron valores normales de AST y ALT al comienzo, 4 pacientes tuvieron resultados elevados >3 veces el LSN, dos de los cuales tuvieron pruebas elevadas >5 veces el LSN.

Lipohipertrofia fue reportada en 6 pacientes (0,5%).

Se compararon imágenes por resonancia magnética con imágenes previas, y un cambio en el volumen del tumor fue reportado como localmente significativo solo si el diámetro aumentaba más de 3 mm para los microadenomas o si el volumen aumentaba más del 20% para los macroadenomas. Todos los cambios en las imágenes por resonancia magnética considerados significativos en la lectura local fueron reanalizados centralmente. De los 747 pacientes que tuvieron una imagen reportada al nivel basal y al menos una durante el estudio de seguimiento, 51 pacientes (7%) tuvieron un incremento en la imagen local. De estos, 16 pacientes (2%) tuvieron confirmación de este incremento, 6 pacientes tuvieron un decrecimiento y 12 pacientes no tuvieron cambios; hubo un paciente con resultados insuficientes y 16 pacientes no tuvieron lectura central.

SOBREDOSIFICACIÓN

En un incidente de sobredosis aguda con SOMAVERT informado durante los estudios clínicos previos a la comercialización, un paciente se autoadministró 80 mg/día durante siete días. El paciente experimentó un leve aumento de la fatiga, no tuvo otras complicaciones y no mostró anomalías de laboratorio clínicamente significativas.

En casos de sobredosis, la administración de SOMAVERT debe suspenderse y no se debe continuar hasta que los niveles de IGF-I vuelvan dentro o por encima del rango normal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

Abuso del Medicamento y Dependencia

Los datos disponibles no demuestran potencial abuso del medicamento ni dependencia psíquica de SOMAVERT.

Pegvisomant radiomarcado no cruza la barrera hematoencefálica en ratas.

CONSERVACIÓN

Previo a la reconstitución, SOMAVERT debe ser almacenado en una heladera a temperaturas de 2 a 8°C. Proteger del congelamiento.

Luego de la reconstitución, SOMAVERT debe ser administrado dentro de las seis horas. Se debe administrar una sola dosis de cada frasco-ampolla.

La solución reconstituida, se puede mantener a temperatura ambiente (no mayor de 30°C) dentro del frasco ampolla o de la jeringa, pero se la debe inyectar dentro de las 6 (seis) horas. Descartar la solución si no se la ha utilizado dentro de las 6 (seis) horas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN

LLD_Arg_USPIv22_20Ago2021 EUSPC 21sep2021_v1

SOMAVERT 10 mg y 15 mg se presenta en estuches que contienen:
30 frascos ampolla de vidrio con polvo liofilizado de dosis única y 30 frascos ampolla de disolvente que contienen agua estéril para inyectables de dosis única.

El tapón del frasco ampolla de SOMAVERT contiene látex.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.889
Elaborado por Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs, Bélgica
Importado por Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

Fecha de última revisión:

LLD: 20/Agosto/2021

LLD_Arg_USPIv22_20Ago2021 EUSPC 21sep2021_v1

INSTRUCCIONES DE USO

SOMAVERT PEGVISOMANT SOLUCIÓN INYECTABLE

INSTRUCCIONES DE USO: POLVO LIOFILIZADO EN FRASCO AMPOLLA Y DILUYENTE EN FRASCO AMPOLLA

Nota

- SOMAVERT es para uso subcutáneo
- No comparta sus jeringas o agujas con nadie. Usted se puede infectar o infectar a alguien.

Elementos necesarios para aplicarse cada inyección de SOMAVERT (ver la Figura A)

- Una caja de SOMAVERT que contiene un frasco ampolla de SOMAVERT en polvo (frasco ampolla con polvo) y un frasco ampolla (disolvente) con etiqueta “Agua para inyección estéril, USP” para reconstituir el medicamento en polvo.
Los frascos ampolla en la caja de SOMAVERT tienen tapones que no son de goma de látex natural.
La caja de SOMAVERT no contiene jeringas y agujas.
- Una jeringa de 1 ml con una aguja de calibre 21 ó 27. Esta es la aguja y jeringa necesaria para reconstituir el medicamento (jeringa de dilución).
- Una jeringa de insulina de 1 ml con una aguja. Esta es la jeringa para la aplicación.
- 2 hisopos con alcohol.
- Un pedazo de algodón seco, pequeño y limpio.
- Un contenedor para descartar las agujas usadas y las jeringas.
- Una superficie limpia y plana de trabajo, como una mesa.

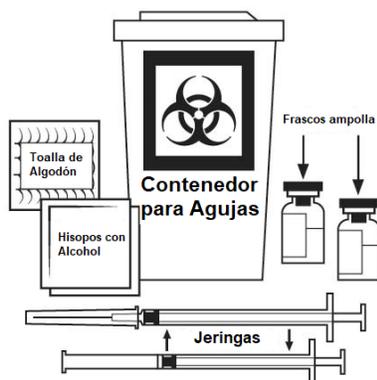


FIGURA A

Preparación y reconstitución de la medicación SOMAVERT

SOMAVERT está envasado en forma de polvo seco. Antes de usar SOMAVERT, primero se debe mezclar el polvo con el disolvente líquido que viene en la caja de SOMAVERT.

No usar otro líquido para mezclar el medicamento.

LLD_Arg_USPIv22_20Ago2021 EUSPC 21sep2021_v1

Nota: Si se requieren 2 inyecciones para cumplir con la dosis de SOMAVERT indicada, usted necesitará dos cajas de SOMAVERT para preparar 2 frascos ampolla separados del medicamento.

Paso 1:

Sacar una caja de SOMAVERT de la heladera 10 minutos antes de la inyección planeada de SOMAVERT. Dejar el SOMAVERT a temperatura ambiente para que el medicamento se caliente.

Paso 2:

Lávese las manos con agua caliente y jabón. Secarse las manos.

Paso 3:

Retirar la tapa de plástico de la boca del frasco ampolla del polvo y del disolvente (ver Figura B).

No toque los tapones de goma de los frascos ampolla. Los tapones están limpios. Si los tapones tuvieron contacto con algo, deben limpiarse con un hisopo con alcohol antes de su uso.



FIGURA B

Paso 4:

Con cuidado saque el capuchón de la jeringa para disolución con la aguja más larga y deposite el capuchón en la mesa (ver Figura C).

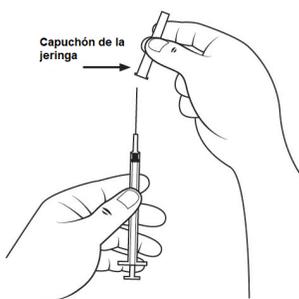


FIGURA C

Paso 5:

Tire del émbolo de la jeringa del disolvente hasta la marca de 1 ml. Con una mano sujete firmemente el frasco ampolla del disolvente. Con la otra mano, empuje la aguja de la jeringa del disolvente a través de centro del tapón de goma y

LLD_Arg_USPIv22_20Ago2021 EUSPC 21sep2021_v1

profundamente adentro del frasco ampolla. Empuje delicadamente el émbolo hasta que el aire se inyecte dentro del frasco ampolla (ver Figura D).

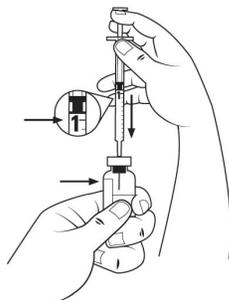


FIGURA D

Paso 6:

Mantener firmemente el frasco ampolla y la jeringa del disolvente juntos, con la aguja insertada profundamente en el frasco ampolla. Con cuidado dé vuelta la jeringa con el frasco ampolla juntos. Sosténgalo a nivel del ojo (ver Figura E).

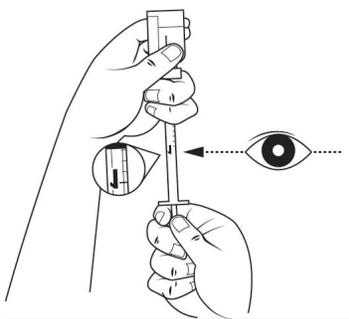


FIGURA E

Paso 7:

Deslice suavemente una mano hacia abajo del frasco ampolla del disolvente de manera que pueda sostener firmemente el cuello del frasco ampolla con su pulgar y dedo del medio. Sostener la parte de arriba de la jeringa con el otro dedo. Con la otra mano, tire suavemente del émbolo hasta pasar la marca de 1 ml en la jeringa del disolvente (ver Figura F).

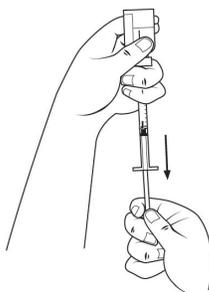


FIGURA F

Paso 8:

Revisar la jeringa del disolvente por burbujas. Si ve burbujas, golpee suavemente la jeringa hasta que las burbujas se vayan a la parte superior de la jeringa. Con cuidado empuje el émbolo para que solo entren las burbujas de vuelta en el frasco ampolla (ver Figura G). Si empuja demasiado y el líquido vuelve a entrar en el frasco ampolla, tire del émbolo otra vez hasta la marca de 1 ml.

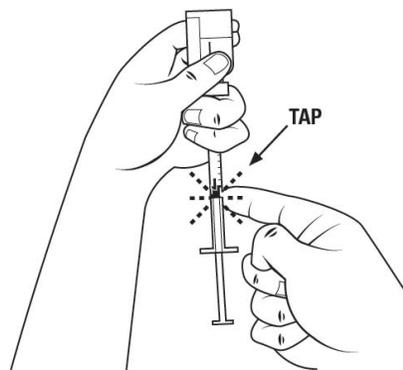


FIGURA G

Paso 9:

Asegúrese que haya 1 ml de disolvente remanente en la jeringa del disolvente. Retire la aguja del frasco ampolla. El frasco ampolla debería tener un remanente de disolvente. No use el resto del disolvente en el frasco ampolla.

Paso 10:

Empuje la aguja de la jeringa del disolvente directamente a través del tapón del frasco ampolla de SOMAVERT en polvo.

Incline la jeringa del disolvente hacia un lado y empuje suavemente el émbolo para inyectar el disolvente por el lado interno del frasco ampolla de polvo SOMAVERT. Asegúrese de que el disolvente no caiga directamente sobre el polvo, sino que fluya por la pared interior del frasco ampolla (ver Figura H).

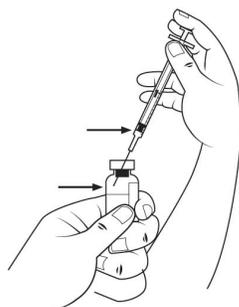


FIGURA H

Paso 11:

Cuando la jeringa del disolvente esté vacía, saque la aguja del frasco ampolla del polvo.

Deseche el frasco ampolla del disolvente con el líquido sobrante. Deseche la jeringa y la aguja del disolvente en el recipiente para objetos punzantes como le indicó su proveedor de atención médica.

Paso 12:

Sostenga el frasco ampolla del medicamento de SOMAVERT en posición vertical entre sus manos y gírelo suavemente para disolver el polvo en una solución (ver Figura I).



FIGURA I

- No agite el frasco ampolla del medicamento. Agitarlo puede destruir el medicamento.
- El medicamento líquido debe quedar claro después de que se disuelva el polvo. No use el frasco ampolla si:
 - el medicamento líquido se ve turbio, brumoso o ligeramente coloreado o
 - ve partículas sólidas en la medicina líquida o
 - ve espuma en el frasco ampolla
- Dígame a su farmacéutico y solicite otro frasco ampolla. No tire el frasco porque el farmacéutico puede pedirle que lo devuelva.
- Inyecte SOMAVERT dentro de las 6 horas de haberlo reconstituido. Si espera más de 6 horas, debe tirar el medicamento sin inyectarlo.
- Cada frasco ampolla del medicamento reconstituido contiene 1 dosis de SOMAVERT. No divida el medicamento líquido en múltiples dosis.

Preparación de la jeringa para inyección de SOMAVERT

Paso 13:

Limpia el tapón de goma del frasco ampolla del SOMAVERT con un hisopo con alcohol.

- Retire con cuidado la tapa de la jeringa de insulina y coloque la tapa sobre la mesa.
- Tire del émbolo de la jeringa de insulina hasta la marca de 1 ml. Con una mano, sostenga firmemente el frasco ampolla. Con la otra mano, empuje la aguja directamente a través del centro del tapón de goma y profundamente en el frasco ampolla. Empuje suavemente el émbolo hasta que el aire se inyecte en el frasco ampolla del medicamento (ver Figura J).

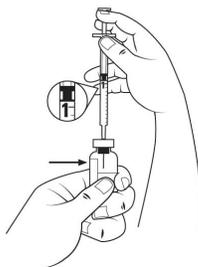


FIGURA J

LLD_Arg_USPIv22_20Ago2021 EUSPC 21sep2021_v1

Paso 14:

Sujete firmemente el frasco ampolla de la solución del medicamento y la jeringa de insulina, con la aguja aún profundamente insertada en el frasco ampolla. Gire cuidadosamente el frasco ampolla y la jeringa al revés. Mantenga a la altura de los ojos (ver Figura K).

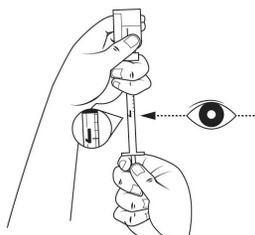


FIGURA K

Paso 15:

Deslice una mano cuidadosamente hacia abajo del frasco ampolla de solución de medicamento para que pueda sostener firmemente el cuello del frasco ampolla con el pulgar y el índice. Sostenga la parte superior de la jeringa con los otros dedos. Con la otra mano, tire lentamente del émbolo hasta la marca de 1 ml en la jeringa de insulina (ver Figura L).

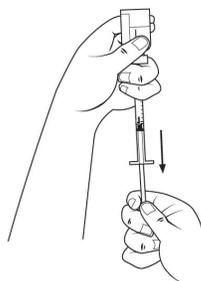


FIGURA L

Paso 16:

Revise la jeringa de insulina en busca de burbujas de aire. Si ve burbujas, toque el cilindro de la jeringa de insulina hasta que las burbujas suban a la parte superior de la jeringa. Empuje con cuidado el émbolo para empujar solo las burbujas de aire hacia el frasco ampolla (ver Figura M).

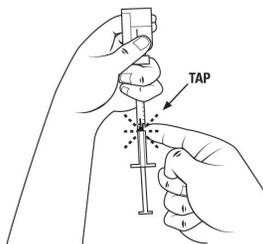


FIGURA M

Paso 17:

LLD_Arg_USPIv22_20Ago2021 EUSPC 21sep2021_v1

Retire todo el 1 ml de solución del medicamento del frasco ampolla. Si su dosis de SOMAVERT es inferior a 1 ml, su proveedor de atención médica le dirá la cantidad de solución de medicamento que debe retirar. Retire lentamente la aguja para mantener la punta en el líquido hasta que obtenga toda la solución de medicamento que necesita fuera del frasco ampolla (ver Figura N).

Nota:

- Si su dosis de SOMAVERT es inferior a 1 ml, su proveedor de atención médica le dirá la cantidad de solución del medicamento que debe retirar.
- Si su dosis de SOMAVERT es superior a 1 ml, su proveedor de atención médica le dirá cuánto más solución del medicamento debe extraer de un segundo frasco ampolla a otra jeringa, y dónde administrar su segunda inyección.

Coloque la jeringa y la aguja sobre la mesa sin que nada toque la aguja.

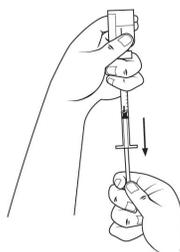


FIGURA N

Seleccionar la zona de inyección de SOMAVERT

Paso 18:

SOMAVERT se inyecta debajo de la piel (subcutáneo). Los sitios de inyección pueden incluir la parte superior del brazo, la parte superior del muslo, el área del estómago (abdomen) y las nalgas (ver Figura O).

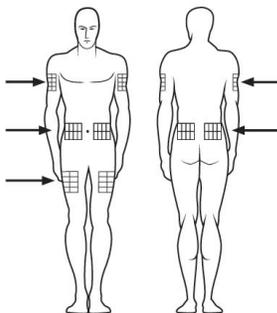


FIGURA O

- Elija su sitio de inyección entre una de las áreas que su proveedor de atención médica le dijo que usara.
- Elija un sitio de inyección diferente cada día para que no se formen bultos en su piel. Mantenga un registro del sitio de inyección de cada día mientras inyecta su dosis diaria de SOMAVERT.
- No use un área de su cuerpo que tenga:

LLD_Arg_USPIv22_20Ago2021 EUSPC 21sep2021_v1

- una erupción
- piel lastimada
- hematomas
- bultos en la piel
- Si necesita administrar 2 inyecciones para su dosis de SOMAVERT, elija un sitio diferente para su segunda inyección.

Aplicación de la inyección de SOMAVERT

Paso 19:

Limpie su sitio de inyección con un algodón con alcohol (ver Figura P).
Deje que su piel se seque antes de inyectarse su medicamento.



FIGURA P

Paso 20:

Pellizque con una mano suavemente la piel en el lugar de inyección (ver Figura Q).



FIGURA Q

Paso 21:

Con cuidado, tome la jeringa de insulina con la otra mano y sosténgala como un bolígrafo. Con un solo movimiento suave, empuje la aguja hacia abajo y completamente en su piel (en un ángulo de 90 grados).

- Mantenga la aguja completamente presionada en su piel mientras empuja lentamente el émbolo de la jeringa con el dedo índice de la otra mano (ver Figura R)
- Mantenga la aguja completamente dentro de su piel hasta que se inyecte todo el medicamento debajo de la piel y la jeringa de insulina esté vacía.



FIGURA R

Paso 22:

Suelte la piel y retire la aguja (ver Figura S).



FIGURA S

Paso 23:

No se frote la zona de inyección. Puede ocurrir un poco de sangrado. Si observa un poco de sangrado, haya presión con un pedazo pequeño de algodón limpio en el área y mantenga por 1 a 2 minutos, o hasta que el sangrado se detenga (ver Figura T).



FIGURA T

Desechar

Paso 24:

Siempre desechar las agujas y jeringas.

El profesional de la salud o farmacéutico puede dar información acerca del modo correcto de cómo desechar las agujas y jeringas. Asegurarse de conservar y desechar los materiales del tratamiento de un modo que disminuya el peligro para otros.

PROYECTO DE PROSPECTO

SOMAVERT
PEGVISOMANT INYECTABLE
POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE SUBCUTÁNEA

Venta bajo receta

Industria Belga

FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene:

Pegvisomant 10 mg 15 mg

Excipientes: Glicina, Manitol, Fosfato de sodio dibásico anhidro, Fosfato de sodio monobásico monohidrato.

Cada jeringa prellenada de disolvente contiene:

Agua estéril para inyectables 1 ml

ACCION TERAPÉUTICA

Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y sus análogos.

Código ATC: H01AX01.

INDICACIONES

SOMAVERT se encuentra indicado para el tratamiento de la acromegalia en pacientes que no hayan respondido en forma adecuada al tratamiento con cirugía o radiación o para quienes estos tratamientos no sean apropiados. El objetivo del tratamiento es normalizar los niveles séricos del factor de crecimiento análogo de la insulina (IGF-I).

DESCRIPCIÓN

Pegvisomant es, un análogo de la hormona de crecimiento humana (GH) originada mediante ADN recombinante que actúa como un antagonista del receptor de la GH. Contiene 191 residuos de aminoácidos. El peso molecular de la proteína pegvisomant es 22 kDa. El peso molecular de la porción de PEG de pegvisomant es de aproximadamente 5 kDa. Los pesos moleculares predominantes de pegvisomant son, de este modo, aproximadamente 42, 47 y 52 kDa. El esquema muestra la secuencia de aminoácidos de la proteína pegvisomant (los polímeros PEG se muestran adjuntos a los 5 sitios de unión más probables). Pegvisomant es sintetizado por una cepa específica de la bacteria *Escherichia coli* que ha sido modificada genéticamente por la incorporación de un plásmido que transporta un gen para ser un antagonista del receptor de la GH.

Secuencia de aminoácidos de la proteína pegvisomant.

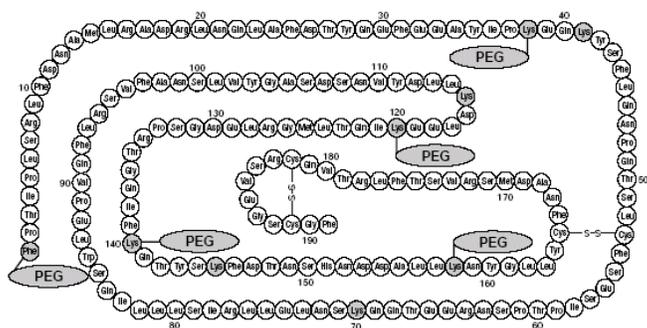


Figura 1: Los residuos marcados indican sitios de unión PEG (Phe₁, Lys₃₈, Lys₄₁, Lys₇₀, Lys₁₁₅, Lys₁₂₀, Lys₁₄₀, Lys₁₄₅, Lys₁₅₈).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

Pegvisomant se une selectivamente a los receptores de la hormona de crecimiento (GH) en las superficies celulares, donde bloquea la unión de la hormona de crecimiento endógena, y de este modo afecta la transducción de señales de la GH. La inhibición de la acción de la GH da como resultado concentraciones séricas menores del factor de crecimiento análogo a la insulina I (IGF-I), así como también otras proteínas séricas inducidas por GH, incluyendo la proteína de unión IGF-3 (IGFBP-3), y la subunidad ácido lábil (ALS).

Farmacodinamia

El pegvisomant se une selectivamente al receptor de GH y no reacciona de forma cruzada con otros 19 receptores de citocinas probados, incluida la prolactina. Pegvisomant disminuye las concentraciones séricas de IGF-I, IGF-I libre, ALS e IGFBP-3 (ver Estudios clínicos - Figura 2).

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Luego de la administración subcutánea, las concentraciones de pegvisomant séricas pico, generalmente se alcanzan de 33 a 77 horas después de la administración. El alcance medio de absorción de una dosis subcutánea de 20 mg fue del 57%, respecto de una dosis intravenosa de 10 mg.

Distribución

El volumen aparente medio de distribución de pegvisomant es 7L (coeficiente del 12% de variación), indicando que pegvisomant no se distribuye extensamente en los tejidos. Luego de una administración subcutánea única, la exposición (C_{max} , ABC) a pegvisomant aumenta en forma no proporcional con dosis cada vez mayores. Las concentraciones de pegvisomant séricas medias \pm SEM luego de 12 semanas de tratamiento con dosis diarias de 10, 15 y 20 mg fueron 6600 \pm 1330; 16000 \pm 2200; y 27000 \pm 3100 ng/ml, respectivamente.

Metabolismo y Eliminación

La molécula de pegvisomant contiene polímeros de polietilenglicol covalentemente unidos para reducir el índice del clearance. El clearance de pegvisomant, luego de dosis múltiples, es menor que los observados luego de una dosis única. El clearance sistémico corporal total medio de pegvisomant luego de dosis múltiples es estimado en un rango de 36 a 28 ml/h en dosis subcutáneas que oscilan de 10 a 20 mg/día, respectivamente. El clearance de pegvisomant resultó aumentar con el peso corporal. Pegvisomant es eliminado del suero con una vida media promedio de 60 a 138 horas

luego de dosis múltiples o únicas. Menos del 1% de la droga administrada se recupera en la orina durante 96 horas. La vía de eliminación de pegvisomant no ha sido estudiada en humanos.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

En ensayos clínicos, los pacientes en tratamiento con opiáceos a menudo necesitaron concentraciones séricas mayores de pegvisomant para lograr la supresión del IGF-I apropiada, en comparación con los pacientes que no recibieron opiáceos. El mecanismo de esta interacción se desconoce. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacciones Medicamentosas).

Poblaciones Especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal, pacientes con insuficiencia hepática, pacientes geriátricos o pacientes pediátricos y no se han estudiado los efectos de la raza en la farmacocinética de pegvisomant. No se encontró ningún efecto de género en la farmacocinética de pegvisomant en un análisis farmacocinético poblacional.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Un total de ciento doce pacientes (63 hombres y 49 mujeres) con acromegalia participaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado y de doble ciego de 12 semanas de duración, que comparó placebo con SOMAVERT. La edad media \pm SD fue de 48 ± 14 años y la duración media de la acromegalia fue de 8 ± 8 años. A noventa y tres se les había realizado una cirugía pituitaria anterior, de los cuales 57 también recibieron tratamiento convencional con radioterapia. Seis pacientes recibieron radioterapia sin cirugía, nueve habían recibido solamente tratamiento farmacológico y cuatro no habían recibido ningún tratamiento previo. Al inicio del estudio, la media del tiempo \pm SD desde la última cirugía o tratamiento con radioterapia de los sujetos, respectivamente, fue de $6,8 \pm 0,93$ años (n= 63) y $5,6 \pm 0,57$ años (n= 93).

Los sujetos calificaron para la participación en el estudio si su IGF-I sérica, extraída después del período de reposo farmacológico, fue $\geq 1,3$ veces el límite superior del rango normal ajustado para la edad. Fueron asignados aleatoriamente en la visita inicial a uno de los cuatro grupos de tratamiento: placebo (n= 32), 10 mg/día (n= 26), 15 mg/día (n= 26) o 20 mg/día (n= 28) de SOMAVERT subcutáneo. El principal criterio de evaluación de la eficacia fue el cambio porcentual en las concentraciones de IGF-I desde el inicio y hasta la semana 12. Los tres grupos que recibieron SOMAVERT demostraron reducciones estadísticamente significativas ($p < 0,01$) en los niveles séricos de IGF-I comparados con el grupo placebo (Tabla 1).

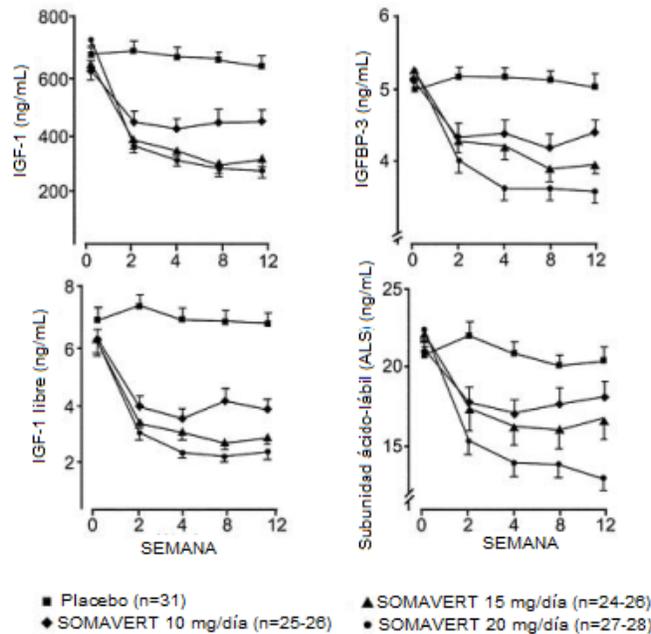
Tabla 1. Cambios de Porcentajes Medios Basales en el IGF-I en la Semana 12 en la Población a Tratar.

	Placebo n= 31	SOMAVERT		
		10 mg/día n=26	15 mg/día n=26	20 mg/día n=28
Valores iniciales medios IGF-I (ng/ml) (SD)	670 (288)	627 (251)	649 (293)	732 (205)
Cambios de Porcentajes medios basales en el IGF-I (SD)	-4,0 (17)	-27 (28)	-48 (26)	-63 (21)
SOMAVERT menos placebo (95% IC en la diferencia de tratamiento)		-23* (-35, -11)	-44* (-56, -33)	-59* (-68, -49)

* $P < 0,01$; n= número de pacientes; SD= desviación estándar

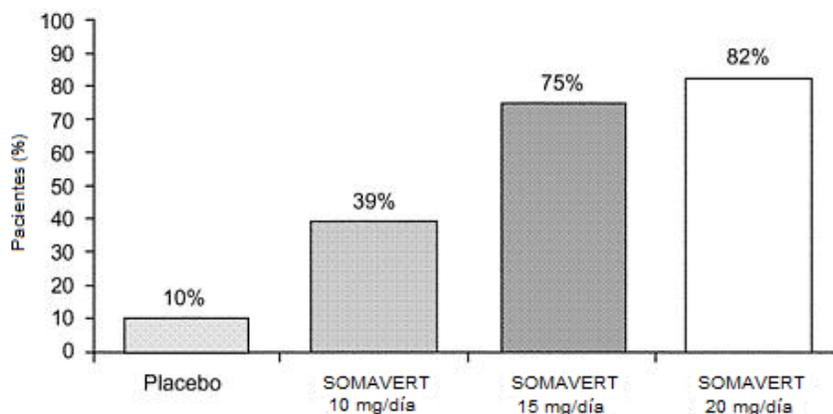
También hubo reducciones en los niveles séricos de IGF-I libre, IGFBP-3 y ALS en comparación con el placebo en todas las visitas posteriores al inicio (Figura 2).

Figura 2. Efectos de SOMAVERT sobre los Marcadores Séricos (Media ± Desvío Estándar).



Luego de 12 semanas de tratamiento, los niveles del IGF-I séricos fueron normales en el 10%, 39%, 75% y 82% de los sujetos tratados con placebo, 10, 15 ó 20 mg/día de SOMAVERT, respectivamente. (Figura 3).

Figura 3. Porcentaje de Pacientes cuyos niveles del IGF-I se normalizaron a las 12 semanas.



La Tabla 2 muestra el efecto del tratamiento con SOMAVERT sobre el tamaño del anillo (tamaños estándares de joyería convertidos en puntajes numéricos de 1 a 63), y sobre los puntajes totales e individuales en signos y síntomas de acromegalia. Cada puntaje individual (en edema leve del tejido, artralgia, dolor de cabeza, perspiración y fatiga) estuvo basado en una escala de estimación ordinal de nueve puntos (0= ausente y 8= severo e incapacitado), y el puntaje total derivó de una suma de puntajes individuales. Los puntajes basales medios fueron los siguientes: tamaño del anillo =

47,1; signos y síntomas totales = 15,2; edema leve del tejido = 2,5; artralgia = 3,2; dolor de cabeza = 2,4; perspiración = 3,3 y fatiga = 3,7.

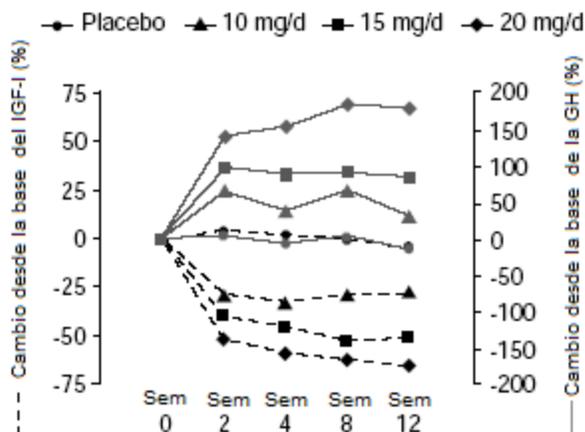
Tabla 2. Cambios medios Basales (SD) en la Semana 12 en el Tamaño del Anillo y Signos y Síntomas de Acromegalia.

	SOMAVERT			Placebo N=30
	10 mg/día n=26	15 mg/día n=24-25	20 mg/día n=26-27	
Tamaño del Anillo	-0,8 (1,6)	-1,9 (2,0)	-2,5 (3,3)	-0,1 (2,3)
Puntaje total en signos y síntomas de acromegalia	-2,5 (4,3)	-4,4 (5,9)	-4,7 (4,7)	1,3 (6,0)
Edema leve del tejido	-0,7 (1,6)	-1,2 (2,3)	-1,3 (1,3)	0,3 (2,3)
Artralgia	-0,3 (1,8)	-0,5 (2,5)	-0,4 (2,1)	0,1 (1,8)
Dolor de cabeza	-0,4 (1,6)	-0,3 (1,4)	-0,3 (2,0)	0,1 (1,7)
Perspiración	-0,6 (1,6)	-1,1 (1,3)	-1,7 (1,6)	0,1 (1,7)
Fatiga	-0,5 (1,4)	-1,3 (1,7)	-1,0 (1,6)	0,7 (1,5)

El tamaño del anillo en la semana 12 fue menor (mejor) en los grupos tratados con 15 ó 20 mg de SOMAVERT, en comparación con placebo. El puntaje total medio en signos y síntomas en la semana 12 fue menor (mejor) en cada uno de los grupos tratados con SOMAVERT, en comparación con el grupo tratado con placebo.

Las concentraciones séricas de la hormona de crecimiento (GH), como las medidas por los ensayos de investigación utilizando anticuerpos que no provocan reacciones en forma cruzada con pegvisomant aumentan dentro de las dos semanas de comenzado el tratamiento con SOMAVERT. La respuesta de la GH más importante fue observada en pacientes tratados con SOMAVERT con dosis mayores a 20 mg/día. Este efecto es, presumiblemente, el resultado de la menor inhibición de la secreción de la GH a medida que los niveles del IGF-I descienden. Como se muestra en la Figura 4, cuando a los pacientes con acromegalia se les dio una dosis de ataque de SOMAVERT seguida por una dosis diaria fija, este aumento en la GH fue inversamente proporcional a la disminución en el IGF-I y generalmente se estabilizó hacia la semana 2. Las concentraciones de la GH séricas también permanecieron estables en pacientes tratados con SOMAVERT durante el promedio de 43 semanas (rango de 0-82 semanas).

Figura 4. Cambio de Porcentaje en Concentraciones de IGF-I y GH Séricas.



En la extensión abierta del estudio clínico, participaron 109 sujetos (incluso 6 pacientes nuevos) con una exposición media al tratamiento de 42,6 semanas (rango de 1 día a 82 semanas). 93 sujetos (85,3%) tuvo/sufrió un evento adverso, 16 (14,7%) un SAE (evento adverso serio) y 4 interrumpieron (3,7%) el tratamiento debido a un EA (cefaleas, resultados

elevados en la prueba de función hepática, cáncer de páncreas y aumento de peso). Un total de 100 (92,6%) de los 108 sujetos con datos de IGF-I disponibles tenían una concentración IGF-I normal durante cualquier visita del estudio.

DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Una dosis de ataque de 40 mg de SOMAVERT debe ser administrada en forma subcutánea bajo supervisión médica. Luego, al paciente se le debe informar que debe comenzar con inyecciones subcutáneas diarias de 10 mg de SOMAVERT. Proporcione capacitación adecuada en la técnica de inyección subcutánea a los pacientes para que puedan recibir inyecciones subcutáneas una vez al día.

Las concentraciones del IGF-I séricas deben ser medidas cada cuatro o seis semanas, en las cuales la dosificación de SOMAVERT debe ser ajustada en incrementos de 5 mg/día si los niveles del IGF-I todavía son elevados (o disminuciones de 5 mg, si los niveles del IGF-I han disminuido por debajo del rango normal). Aunque los objetivos del tratamiento son lograr (y luego mantener) las concentraciones del IGF-I séricas dentro del rango normal de ajuste por edad y aliviar los signos y síntomas de acromegalia, la titulación de la dosis debe ser en base a los niveles del IGF-I. Se desconoce si los pacientes que permanecen sintomáticos mientras se logran niveles de IGF-I normalizados, se beneficiarían con una dosis mayor de SOMAVERT. El rango de dosificación se encuentra entre 10 mg y 30 mg por vía subcutánea una vez al día y la dosis diaria máxima es de 30 mg aplicados por vía subcutánea una vez al día.

Evaluar pruebas hepáticas antes de comenzar con SOMAVERT

Antes de comenzar el tratamiento con SOMAVERT, se les deberá realizar a los pacientes una evaluación de los niveles iniciales de las pruebas hepáticas [alanina aminotransferasa en suero (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total en suero (BT) y fosfatasa alcalina (Fal)]. Para recibir recomendaciones en cuanto al inicio del tratamiento con SOMAVERT con base en las pruebas hepáticas iniciales y las recomendaciones para controlar las pruebas hepáticas mientras se encuentra bajo tratamiento con SOMAVERT, consulte la Tabla 3 en Advertencias y precauciones.

Preparación de la dosis

SOMAVERT se presenta como un polvo liofilizado. Cada frasco-ampolla de SOMAVERT debe ser reconstituido con 1 ml de disolvente proporcionado en el envase (Agua Estéril para Inyectables). Las instrucciones con respecto a la reconstitución y administración se encuentran incluidas en el envase de SOMAVERT y se deben seguir cuidadosamente. Para preparar la solución, utilizar 1 ml de Agua Estéril para Inyectables e inyectarlo dentro del frasco-ampolla de SOMAVERT, dirigiendo el chorro del líquido sobre las paredes de vidrio del frasco-ampolla. Sostener el frasco-ampolla entre las palmas de ambas manos y lentamente hacerlo girar para disolver el polvo. **No sacudir el frasco-ampolla**, dado que esto podría causar la desnaturalización de pegvisomant. Desechar la jeringa prellenada del diluyente que contenga agua para inyectables sobrante. Luego de la reconstitución, cada frasco-ampolla de SOMAVERT contiene 10 mg o 15 mg de la proteína de pegvisomant en 1 ml de solución. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detección de partículas y decoloración, previa a la administración. La solución debe estar clara después de la reconstitución. Si la solución está turbia, no inyectarla. Se debe administrar una sola dosis de cada frasco-ampolla. SOMAVERT debe ser administrado dentro de las seis horas después de la reconstitución.

Pegvisomant puede ser dado en el muslo, glúteo, parte superior del brazo, o abdomen; el sitio de inyección subcutánea debe rotarse diariamente para ayudar a prevenir la lipohipertrofia.

CONTRAINDICACIONES

SOMAVERT se encuentra contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. El tapón del frasco-ampolla de SOMAVERT contiene látex.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipoglucemia asociada con la disminución de la GH en pacientes con diabetes mellitus.

El efecto de la GH se opone al efecto de la insulina sobre el metabolismo de los carbohidratos disminuyendo la sensibilidad a la insulina; de este modo, la tolerancia a la glucosa puede aumentar en algunos pacientes tratados con

SOMAVERT. Aunque ninguno de los pacientes con acromegalia y diabetes mellitus que fueron tratados con SOMAVERT durante los estudios clínicos tuvieron hipoglucemia clínicamente relevante, estos pacientes deberán ser cuidadosamente monitoreados y las dosis de medicamentos antidiabéticos reducidas cuando sea necesario.

Toxicidad hepática

Los niveles séricos basales de Fal, BT, AST y ALT deben obtenerse previo al inicio del tratamiento con SOMAVERT. La Tabla 3 enumera las recomendaciones con respecto al inicio del tratamiento con SOMAVERT en base a los resultados del hepatograma.

Se han observado elevaciones asintomáticas y transitorias de las transaminasas de hasta 15 veces el LSN en <2% de los pacientes entre dos ensayos abiertos (con un total de 147 pacientes). Estos informes no estuvieron asociados con un aumento en la bilirrubina. Los aumentos de las transaminasas se normalizaron con el tiempo, con frecuencia después de suspender el tratamiento

Los informes posteriores a la comercialización han identificado elevaciones en las transaminasas hepáticas séricas hasta más de 20 veces el LSN asociadas con la elevación de la bilirrubina total mayor de 2 veces el LSN. En muchos de estos casos, la interrupción de la terapia con SOMAVERT resultó en una mejora o resolución de las anomalías hepáticas de laboratorio.

SOMAVERT se debía utilizar conforme a la información de la Tabla 4 en cuanto a las anormalidades hepáticas.

Tabla 3. Recomendaciones para Iniciar el tratamiento con SOMAVERT en base al hepatograma y monitoreo del mismo durante el tratamiento con SOMAVERT.

Niveles basales de hepatograma	Recomendaciones
Normales	Puede tratarse con SOMAVERT. Monitorear el hepatograma a intervalos mensuales durante los primeros 6 meses de tratamiento, trimestralmente durante los próximos 6 meses y luego semestralmente, durante el año siguiente.
Elevados, pero menor o igual a 3 veces el LSN	Puede tratarse con SOMAVERT; no obstante, monitorear el hepatograma mensualmente, durante por lo menos un año luego del inicio del tratamiento y luego semestralmente durante el próximo año.
Mayores a 3 veces el LSN	No tratar con SOMAVERT hasta que una evaluación exhaustiva establezca la causa de la disfunción hepática del paciente. Determinar si se encuentra coledocolitiasis o colelitiasis, especialmente en pacientes con antecedentes de tratamiento previo con análogos de somatostatina. En base a la evaluación, considerar el inicio del tratamiento con SOMAVERT. Si se decide el tratamiento, el hepatograma y los síntomas clínicos deben ser monitoreados muy detenidamente.

Si un paciente desarrolla aumentos en el hepatograma, o cualquier otro signo o síntoma de disfunción hepática, mientras recibe SOMAVERT, se recomienda el siguiente manejo del paciente (Tabla 4).

Tabla 4. Recomendaciones clínicas con base en los resultados de las pruebas hepáticas mientras dura el tratamiento con SOMAVERT.

Niveles del hepatograma y Signos/ Síntomas Clínicos	Recomendaciones
---	-----------------

Mayor o igual a 3 veces pero menor a 5 veces el LSN (sin signos/síntomas de hepatitis u otra lesión en el hígado, o aumento en la TB sérica).	Puede continuar el tratamiento con SOMAVERT. No obstante, monitorear el hepatograma semanalmente para determinar si ocurren más aumentos (ver debajo). Además, realizar una evaluación hepática exhaustiva para discernir si una causa alternativa de disfunción hepática se encuentra presente.
Por lo menos 5 veces el LSN, o elevaciones de transaminasas por lo menos 3 veces el LSN asociadas con cualquier aumento en la TB sérica (con o sin signos/síntomas de hepatitis u otra lesión del hígado)	Suspender SOMAVERT inmediatamente. Realizar una evaluación hepática exhaustiva, incluyendo hepatogramas consecutivos, para determinar si los niveles séricos vuelven a ser normales y cuándo ocurre esto. Si el hepatograma se normaliza, a pesar de que una causa alternativa de disfunción hepática sea descubierta, considerar el reinicio cauteloso del tratamiento con SOMAVERT, con el monitoreo frecuente del hepatograma.
Signos o síntomas que indiquen hepatitis u otra lesión del hígado (ej. ictericia, bilirrubina, fatiga, náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior izquierdo, ascitis, edema de origen desconocido, hematomas a repetición).	Inmediatamente, realizar una evaluación exhaustiva. Si se confirma una lesión del hígado, el medicamento deberá suspenderse.

Reactividad cruzada con ensayos de GH

SOMAVERT tiene una similitud estructural significativa con la hormona del crecimiento (GH) que hace que reaccione de forma cruzada en los ensayos de GH disponibles comercialmente. Dado que las concentraciones séricas de dosis terapéuticamente efectivas de SOMAVERT son generalmente de 100 a 1000 veces más altas que las concentraciones reales de GH en suero observadas en pacientes con acromegalia, las mediciones de las concentraciones séricas de GH aparecerán falsamente elevadas.

Lipohipertrofia

Ha habido casos de lipohipertrofia en pacientes tratados con SOMAVERT. En un estudio doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas de duración, se informó un caso (1,3) de lipohipertrofia en el lugar de la inyección en un sujeto que recibía 10 mg/día. El sujeto se recuperó mientras duraba el tratamiento. Entre dos estudios abiertos (con un total de 147 pacientes), hubo dos sujetos, ambos recibían 10 mg/día, que desarrollaron lipohipertrofia. Un caso se recuperó durante el tratamiento y el otro culminó con el abandono del tratamiento. Se deben alternar los lugares de la inyección a diario para ayudar a prevenir la lipohipertrofia (aplicar en un lugar diferente al de la última inyección).

Hipersensibilidad sistémica

En pacientes con reacciones de hipersensibilidad sistémica, se debe tener precaución y una estrecha vigilancia al reiniciar el tratamiento con SOMAVERT (ver Reacciones adversas).

Información para pacientes

Los pacientes y todas las personas que puedan administrar SOMAVERT deben ser cuidadosamente informados por el profesional de la salud sobre cómo reconstituir correctamente e inyectar el producto (ver instrucciones adjuntas). A los pacientes se les debe informar acerca de la necesidad del monitoreo periódico del hepatograma. Se les debe decir que interrumpan inmediatamente el tratamiento y que se contacten con su médico si comienzan con ictericia. Además, a los pacientes se les debe concientizar sobre los niveles de IGF-I periódicos que se van a necesitar obtener para permitirle al médico ajustar correctamente la dosis de SOMAVERT.

LLD_Arg_USPIv3_20Ago2021 EUSPC21sep2021_v1

Pruebas de Laboratorio

Pruebas Hepáticas

Las recomendaciones para el monitoreo del hepatograma se encuentran establecidas anteriormente (ver Alteraciones en el hepatograma).

Niveles del IGF-I

El tratamiento de SOMAVERT debe ser evaluado con el monitoreo de las concentraciones séricas de IGF-I cuatro a seis semanas luego de que el tratamiento se inicie o que cualquier ajuste de dosis sea realizado y por lo menos cada seis meses después de que los niveles del IGH-I se hayan normalizado. Los objetivos del tratamiento deben ser los de mantener la concentración sérica de IGH-I del paciente dentro del rango normal de ajuste por edad y controlar los signos y síntomas de acromegalia.

Niveles de GH

Pegvisomant afecta las mediciones de las concentraciones séricas de GH realizadas con las determinaciones de GH disponibles comercialmente (ver Interacciones con Pruebas de Laboratorio). Además, aún cuando sean determinados con exactitud, los niveles de la GH usualmente aumentan durante el tratamiento con SOMAVERT. Por lo tanto, el tratamiento con SOMAVERT no debe ser ajustado en base a las concentraciones séricas de GH.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Insulina y/o otros agentes hipoglucemiantes

Los pacientes con acromegalia y diabetes mellitus que están siendo tratados con insulina y/o agentes hipoglucemiantes orales pueden requerir reducciones de dosis de estos agentes terapéuticos después del inicio del tratamiento con SOMAVERT (ver Advertencias y Precauciones).

Opioides

En estudios clínicos, los pacientes tratados con opiáceos, a menudo, necesitaron concentraciones séricas de pegvisomant mayores, para lograr la supresión del IGF-I apropiado, comparados con pacientes que no recibieron opiáceos. El mecanismo de esta interacción se desconoce.

Interacciones con Pruebas de Laboratorio

Pegvisomant posee una estructura significativamente similar a la GH que provoca una reacción cruzada en las determinaciones de GH disponibles comercialmente. Dado que las concentraciones séricas de pegvisomant en dosis efectivas terapéuticamente son generalmente 100 a 1000 veces mayores que los niveles séricos endógenos de GH vistos en pacientes con acromegalia, las determinaciones de GH disponibles comercialmente exagerarán los niveles verdaderos de GH.

Por lo tanto, el tratamiento con SOMAVERT no debe ser monitoreado o ajustado en base a las concentraciones séricas de GH informadas por estos ensayos. En cambio, el monitoreo y los ajustes de dosis deben ser en base a los niveles séricos de IGF-I.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

Pegvisomant se administró por vía subcutánea a ratas, diariamente durante 2 años, en dosis de 2, 8 y 20 mg/kg (alrededor de 2, 10 y 25 veces la dosis única de 20 mg en humanos basada en el ABC).

El tratamiento a largo plazo con dosis de pegvisomant de 8 y 20 mg/kg causó un aumento de histiocitoma fibroso maligno en los sitios de inyección en ratones macho. No se observaron tumores en los sitios de inyección en ratas hembras en las mismas dosis. La mayor incidencia de tumores en los sitios de inyección fue muy probablemente causada por la irritación y la alta sensibilidad de la rata a repetidas inyecciones subcutáneas.

LLD_Arg_USPIv3_20Ago2021 EUSPC21sep2021_v1

Mutagénesis

Pegvisomant no causó alteraciones genéticas en los ensayos in vitro estándar (mutación bacteriana, aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos).

Deterioro de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con pegvisomant.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

Los informes posteriores a la comercialización del uso de SOMAVERT en mujeres embarazadas son insuficientes para establecer un riesgo asociado al medicamento para defectos congénitos severos, abortos espontáneos o resultados adversos maternos o fetales. La acromegalia puede mejorar durante el embarazo (ver Consideraciones clínicas). En estudios de reproducción en animales, se observó fetotoxicidad a una dosis 6 veces la dosis humana máxima recomendada en función del área de la superficie corporal después de la administración subcutánea de pegvisomant durante la organogénesis o durante el período de preimplantación (ver Datos).

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad

Los datos publicados de informes de casos, series de casos y un pequeño estudio de intervención en mujeres embarazadas con acromegalia han demostrado que la acromegalia puede mejorar o estabilizar sin tratamiento durante el embarazo, especialmente si la acromegalia se trata antes del embarazo. En casos raros, la acromegalia puede empeorar durante el embarazo. Dado que los niveles de IGF-1 pueden cambiar fisiológicamente durante el embarazo y la interpretación de los niveles de IGF-1 y de la hormona del crecimiento en mujeres embarazadas con acromegalia puede no ser confiable, se recomienda hacer un monitoreo clínico.

Datos

Datos en Animales

El desarrollo embrionario temprano y los estudios teratológicos fueron realizados en dos estudios separados, en los cuales, se administró a conejas preñadas dosis subcutáneas de pegvisomant de 1, 3 y 10 mg/kg/día. No hubo evidencias de efectos teratogénicos asociados con el tratamiento de pegvisomant durante la organogénesis. Con la dosis de 10 mg/kg/día (10 veces la dosis terapéutica humana máxima en base al área de superficie corporal), un aumento leve, reproducible, en la pérdida postimplantación fue observado en ambos estudios.

Lactancia

Resumen de riesgos

La información limitada de un informe de un caso en la literatura publicada informó que el nivel de pegvisomant en la leche humana estaba por debajo del nivel de detección. No hay información disponible sobre los efectos del medicamento en el lactante o los efectos del medicamento sobre la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de SOMAVERT y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado a causa de SOMAVERT o por la afección materna subyacente.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Advertir del potencial de embarazo no deseado con mujeres premenopáusicas, ya que los beneficios terapéuticos de una reducción en los niveles de hormona del crecimiento (GH) y la normalización de la concentración del factor de

crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) en mujeres con acromegalia tratadas con pegvisomant, pueden mejorar la fertilidad.

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de SOMAVERT en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de SOMAVERT no incluyeron números suficientes de individuos de 65 años de edad y mayores para determinar si ellos responden de manera diferente a los individuos más jóvenes. En general, la selección de dosis en un paciente mayor debe ser cuidadosa, usualmente comenzando con la menor dosis del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función cardiaca, renal o hepática y de enfermedad o tratamiento médico concomitante.

Insuficiencia renal

SOMAVERT no se estudió en pacientes con insuficiencia renal y se desconoce la seguridad y eficacia en estos pacientes.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas clínicamente significativas que aparecen en otra sección del prospecto incluyen:

- Hipoglucemia asociada con disminución de GH en pacientes con diabetes mellitus (ver Advertencias y Precauciones)
- Toxicidad hepática (ver Advertencias y Precauciones)
- Reactividad cruzada con ensayos de GH (ver Advertencias y Precauciones)
- Lipohipertrofia (ver Advertencias y Precauciones)
- Hipersensibilidad sistémica (ver Advertencias y Precauciones)

Elevaciones de concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) mayores a 10 veces el límite superior de lo normal (LSN) fueron informadas en dos pacientes (0,8%) expuestos a SOMAVERT durante estudios clínicos previos a la comercialización. A un paciente se le volvió a dar SOMAVERT, y la recurrencia de los niveles de transaminasas elevados indicaron una relación causal probable entre la administración del medicamento y la elevación de las enzimas del hígado. Una biopsia del hígado llevada a cabo en el segundo paciente fue consistente con hepatitis crónica de etiología desconocida. En ambos pacientes, las elevaciones de transaminasas se normalizaron luego de la interrupción del medicamento.

Las elevaciones en los niveles de la ALT y AST no estuvieron asociadas con los niveles mayores de bilirrubina total sérica (BT) y fosfatasa alcalina (Fal), con la excepción de dos pacientes con mínimos aumentos asociados en niveles de Fal (a saber, menos de 3 veces el LSN). Las elevaciones de transaminasas no parecieron estar relacionadas con la dosis administrada de SOMAVERT, generalmente ocurrieron dentro de las 4 a 12 semanas del inicio del tratamiento y no estuvieron asociadas con ninguno de los factores predictivos genéticos, de fenotipo o bioquímicos identificables.

Experiencia en Estudios Clínicos

A causa de que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, de dosis fija, controlado con placebo de SOMAVERT en sujetos con acromegalia, 32 sujetos recibieron placebo y 80 sujetos recibieron SOMAVERT una vez al día (ver Estudios clínicos). Un total de 108 sujetos (30 placebo, 78 Somavert) completaron 12 semanas de tratamiento del estudio.

Ocho pacientes con acromegalia (5,3%) fueron retirados de los estudios clínicos previos a la comercialización debido a eventos adversos, incluyendo dos pacientes con marcadas elevaciones de transaminasas (ver Alteraciones en el hepatograma), un paciente con lipohipertrofia en los sitios de inyección, y un paciente con aumento de peso

LLD_Arg_USPIv3_20Ago2021 EUSPC21sep2021_v1

substantial. La mayoría de los eventos adversos informados fueron de intensidad leve a moderada y de duración limitada. La mayoría de los eventos adversos no parecieron ser dependientes de la dosis. La Tabla 5 muestra la incidencia de los eventos adversos emergentes del tratamiento que fueron informados en por lo menos dos pacientes tratados con SOMAVERT y con frecuencias mayores que con placebo durante estudios controlados con placebo de 12 semanas.

Tabla 5. Número de pacientes (%) con Acromegalia que informaron eventos adversos en un estudio con SOMAVERT controlado con placebo de 12 semanas.

Evento Adverso	SOMAVERT			Placebo N=32
	10 mg/día n=26	15 mg/día n=26	20 mg/día n=28	
Cuerpo en General				
Infección †	6 (23%)	0	0	2 (6%)
Dolor	6 (8%)	1 (4%)	4 (14%)	2 (6%)
Reacción en el sitio de inyección	2 (8%)	1 (4%)	3 (11%)	0
Lesión accidental	2 (8%)	1 (4%)	0	1 (3%)
Dolor de espalda	2 (8%)	0	1 (4%)	1 (3%)
Síndrome gripal	1 (4%)	3 (12%)	2 (7%)	0
Dolor de pecho	1 (4%)	2 (8%)	0	0
Sistema Digestivo				
Pruebas anormales de la función hepática	3 (12%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (3%)
Diarrea	1 (4%)	0	4 (14%)	1 (3%)
Náuseas	0	2 (8%)	4 (14%)	1 (3%)
Sistema Nervioso				
Mareos	2 (8%)	1 (4%)	1 (4%)	2 (6%)
Parestesia	0	0	2 (7%)	2 (6%)
Trastornos nutricionales y metabólicos				
Edema periférico	2 (8%)	0	1 (4%)	0
Sistema Cardiovascular				
Hipertensión	0	2 (8%)	0	0
Sistema Respiratorio				
Sinusitis	2 (8%)	0	1 (4%)	1 (3%)

* La Tabla incluye solamente aquellos eventos adversos que fueron informados en por lo menos 2 pacientes y en una incidencia mayor en pacientes tratados con SOMAVERT que en pacientes tratados con placebo.

† Los 6 eventos adversos codificados como "infección" en el grupo tratado con SOMAVERT 10 mg fueron informados como síntomas de resfrío (3), infección respiratoria superior (1), ampollas (1), e infección de oído (1). Los 2 eventos en el grupo de placebo fueron informados como síntomas de resfrío (1) e infección en el tórax (1).

Inmunogenicidad

En estudios clínicos previos a la comercialización, aproximadamente el 17% de los pacientes desarrolló anticuerpos anti-GH no neutralizantes de bajo título. Aunque la presencia de estos anticuerpos no pareció influenciar la eficacia de SOMAVERT, se desconoce la importancia clínica de estos anticuerpos durante tiempo prolongado. No se encuentra disponible comercialmente ninguna determinación de anticuerpos anti-pegvisomant para pacientes que reciben SOMAVERT.

Los datos anteriores reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de la prueba se consideraron positivos para anticuerpos contra SOMAVERT. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluyendo el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los

medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra SOMAVERT con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Tabla de reacciones adversas

El listado que se indica a continuación contiene las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos o que fueron notificadas de manera espontánea, clasificadas según el sistema de clasificación de órgano y sistemas.

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con las siguientes categorías:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

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

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	No conocidas (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, diátesis hemorrágica	
Trastornos del sistema inmunológico			reacciones de hipersensibilidad ^b	reacción anafiláctica ^b , reacción anafilactoide ^b
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipoglucemia, aumento de peso	hipertrigliceridemia	
Trastornos psiquiátricos		sueños anormales	ataque de pánico, pérdida de memoria a corto plazo, apatía, confusión, trastorno del sueño, aumento de la libido	irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	somnolencia, temblores, mareo, hipoestesia	narcolepsia, migraña, disgeusia	
Trastornos oculares		dolor ocular	astenopía	
Trastornos del oído y del laberinto			enfermedad de Meniere	
Trastornos cardiacos		edema periférico		
Trastornos vasculares		hipertensión		

LLD_Arg_USPIv3_20Ago2021 EUSPC21sep2021_v1

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	No conocidas (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea		laringoespasmo ^b
Trastornos gastrointestinales	diarrea	vómitos, estreñimiento, náuseas, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia	hemorroides, aumento de la salivación, sequedad de boca, trastornos dentales	
Trastornos hepatobiliares		pruebas de función hepática anormales (ej. aumento de transaminasas)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		hiperhidrosis, contusión, prurito ^b , exantema ^b	edema facial, sequedad de piel, tendencia a hematomas, sudoración nocturna, eritema ^b , urticaria ^b	angioedema ^b
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia	mialgia, artritis		
Trastornos renales y urinarios		hematuria	proteinuria, poliuria, insuficiencia renal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		reacción en el lugar de la inyección (incluyendo hipersensibilidad en el lugar de la inyección), hematomas o hemorragia en el lugar de la inyección, hipertrofia en el lugar de la inyección (por ejemplo lipohipertrofia) ^a , síndrome gripal, fatiga, astenia, pirexia	sensación anómala, alteración de la cicatrización, hambre	

^a Ver más abajo la descripción de las reacciones adversas señaladas

^b Reacción adversa relacionada con la reacción de hipersensibilidad

Descripción de las reacciones adversas señaladas

La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección se caracterizaron por eritemas y dolor localizados, que se resolvieron de forma espontánea con tratamiento sintomático local, sin necesidad de interrumpir el tratamiento con pegvisomant. Se han observado casos de hipertrofia en el lugar de administración incluyendo lipohipertrofia.

Se observó el desarrollo de anticuerpos aislados de baja titulación para la hormona de crecimiento en el 16,9% de los pacientes tratados con pegvisomant. Se desconoce la relevancia clínica de estos anticuerpos.

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado reacciones sistémicas de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilectoides, laringoespasma, angioedema, reacciones cutáneas generalizadas (exantema, eritema, prurito, urticaria). Algunos pacientes requirieron hospitalización. Los síntomas no volvieron a aparecer en todos los pacientes tras reiniciar el tratamiento.

Registro de pacientes con acromegalia tratados con SOMAVERT

ACROSTUDY es un registro de observación internacional que obtiene los datos de seguridad a largo plazo en pacientes con acromegalia tratados con SOMAVERT, según se utiliza en la práctica clínica. La dosis de tratamiento y el cronograma se determinaron a criterio de cada médico tratante. Si bien era obligatorio el control de la seguridad según el cronograma estipulado, no se realizaron todas las evaluaciones en todos los puntos temporales para cada paciente. Como consecuencia de esto, las tasas de comparación de los eventos adversos con relación al ensayo clínico original no resultan apropiadas. En un informe provisorio, hubo 1288 pacientes inscritos (duración media del tratamiento de 3,7 años). Al inicio del tratamiento con SOMAVERT 648 pacientes se encontraban bajo monoterapia con SOMAVERT por acromegalia. De los 454 pacientes que tuvieron valores normales de AST y ALT al comienzo, 4 pacientes tuvieron resultados elevados >3 veces el LSN, dos de los cuales tuvieron pruebas elevadas >5 veces el LSN.

Lipohipertrofia fue reportada en 6 pacientes (0,5%). Se compararon imágenes por resonancia magnética con imágenes previas, y un cambio en el volumen del tumor fue reportado como localmente significativo solo si el diámetro aumentaba más de 3 mm para los microadenomas o si el volumen aumentaba más del 20% para los macroadenomas. Todos los cambios en las imágenes por resonancia magnética considerados significativos en la lectura local fueron reanalizados centralmente. De los 747 pacientes que tuvieron una imagen reportada al nivel basal y al menos una durante el estudio de seguimiento, 51 pacientes (7%) tuvieron un incremento en la imagen local. De estos, 16 pacientes (2%) tuvieron confirmación de este incremento, 6 pacientes tuvieron un decrecimiento y 12 pacientes no tuvieron cambios; hubo un paciente con resultados insuficientes y 16 pacientes no tuvieron lectura central.

SOBREDOSIFICACIÓN

En un incidente de sobredosis aguda con SOMAVERT informado durante los estudios clínicos previos a la comercialización, un paciente se autoadministró 80 mg/día durante siete días. El paciente experimentó un leve aumento de la fatiga, no tuvo otras complicaciones y no mostró anomalías de laboratorio clínicamente significativas.

En casos de sobredosis, la administración de SOMAVERT debe suspenderse y no se debe continuar hasta que los niveles de IGF-I vuelvan dentro o por encima del rango normal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

Abuso del Medicamento y Dependencia

Los datos disponibles no demuestran potencial abuso del medicamento ni dependencia psíquica de SOMAVERT.

Pegvisomant radiomarcado no cruza la barrera hematoencefálica en ratas.

LLD_Arg_USPIv3_20Ago2021 EUSPC21sep2021_v1

CONSERVACIÓN

Previo a la reconstitución,
SOMAVERT debe ser almacenado en una heladera a temperaturas de 2 a 8°C. Proteger del congelamiento.

Luego de la reconstitución, SOMAVERT debe ser administrado dentro de las seis horas. Se debe administrar una sola dosis de cada frasco-ampolla.

La solución reconstituida, se puede mantener a temperatura ambiente (no mayor de 30°C) dentro del frasco ampolla o de la jeringa, pero se la debe inyectar dentro de las 6 (seis) horas. Descartar la solución si no se la ha utilizado dentro de las 6 (seis) horas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN

Somavert 10 mg y 15 mg se presenta en estuches que contienen:

30 frascos ampolla de vidrio con polvo liofilizado de dosis única y 30 jeringas prellenadas de disolvente que contienen agua estéril para inyectables de dosis única.

El tapón del frasco ampolla de SOMAVERT contiene látex.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.889

Elaborado por Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs, Bélgica

Importado por Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza.

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

Fecha de última revisión:

LLD: 20/Agosto/2021

LLD_Arg_USPIv3_20Ago2021 EUSPC21sep2021_v1

INSTRUCCIONES DE USO

SOMAVERT PEGVISOMANT SOLUCIÓN INYECTABLE

INSTRUCCIONES DE USO: POLVO LIOFILIZADO EN FRASCO AMPOLLA Y DISOLVENTE EN JERINGA PRELLENADA

Lea estas instrucciones de uso antes de comenzar a usar SOMAVERT y cada vez que renueve su receta. Es posible que haya nueva información. Este folleto no reemplaza hablar con su proveedor de atención médica sobre su afección médica o su tratamiento. Su proveedor de atención médica debe mostrarle a usted o a su médico cómo inyectar SOMAVERT de la manera correcta antes de inyectarlo por primera vez.

Importante:

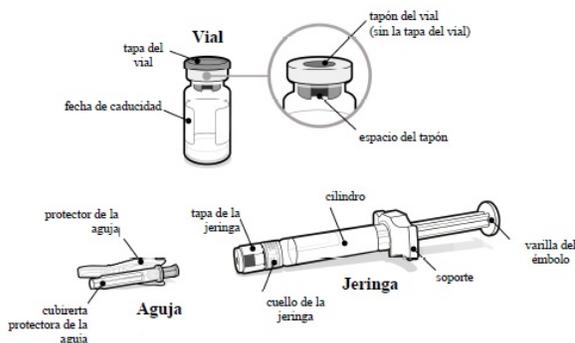
- No comparta sus jeringas o agujas SOMAVERT con otras personas. Puede contagiar a otras personas con una infección grave o contraer una infección.
- SOMAVERT viene en un frasco ampolla como un bloque blanco de polvo. Debe mezclar SOMAVERT con un líquido (disolvente) antes de poder usarlo. El líquido viene en una jeringa prellenada de dosis única etiquetada como "Agua estéril para inyección". No use ningún otro líquido para mezclar con SOMAVERT.
- **Debe usar el SOMAVERT reconstituido dentro de las 6 horas después de haberlo mezclado.** Si no ha usado el SOMAVERT reconstituido dentro de las 6 horas deseche el SOMAVERT.

Paso 1: Qué necesita

- Un frasco ampolla de SOMAVERT polvo
- Una jeringa prellenada con disolvente
- Una aguja

También necesita:

- Una torunda de algodón
- Un algodón con alcohol
- Un contenedor de objetos punzantes adecuado



LLD_Arg_USPIv3_20Ago2021 EUSPC21sep2021_v1

Paso 2: Preparación

Antes de empezar

- Mezcle SOMAVERT con el disolvente únicamente cuando esté preparado para inyectarse la dosis.
- Saque un único envase de SOMAVERT de la heladera y deje que alcance la temperatura ambiente de manera natural en un lugar seguro al menos 10 minutos antes de su uso.
- No caliente el envase de SOMAVERT utilizando una fuente de calor como agua caliente o microondas. Deje que se caliente por sí solo.
- Lávese las manos con agua y jabón, y séqueselas bien.
- Abra el envoltorio de la jeringa y la aguja para que sea más fácil agarrar cada elemento mientras se prepara para la inyección.
- No use la jeringa o el frasco ampolla si:
 - Están dañados o defectuosos;
 - La fecha de caducidad se ha sobrepasado;
 - La jeringa ha sido congelada, incluso si se encuentra descongelada en el momento (únicamente la jeringa).

Paso 3: Elija una zona de inyección



- Elija un lugar diferente dentro de cada área para la inyección.
- Evite las zonas óseas, enrojecidas, dolorosas o duras, o que tengan cardenales, cicatrices o enfermedades de la piel.
- Limpie la zona de inyección con el algodón con alcohol como le haya indicado su profesional sanitario.
- Espere a que la zona de inyección se seque.

Paso 4: Retire la tapa del frasco ampolla



LLD_Arg_USPIv3_20Ago2021 EUSPC21sep2021_v1

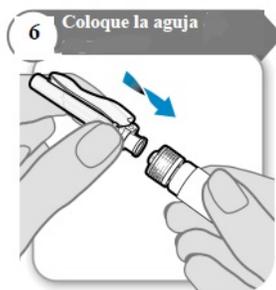
- Retire la tapa del frasco ampolla. Deseche la tapa; no se necesita de nuevo.
- Precaución: No deje que nada toque el tapón del frasco ampolla.

Paso 5: Retire la tapa de la jeringa



- Desprenda la tapa de la jeringa. Puede que necesite más fuerza de la que cabría esperar.
- Deseche la tapa de la jeringa; no se necesita de nuevo.
- Mantenga la jeringa en posición vertical para evitar fugas.
- **Precaución:** No deje que el extremo de la jeringa toque nada una vez que haya retirado la tapa.

Paso 6: Coloque la aguja



- Coloque la aguja en la jeringa girando firmemente tanto como pueda.

Paso 7: Retire la cubierta protectora de la aguja



- Doble hacia afuera el protector de la aguja apartándolo de la cubierta protectora de la aguja.
- Con cuidado, tire de la cubierta protectora de la aguja directamente hacia afuera.

LLD_Arg_USPIv3_20Ago2021 EUSPC21sep2021_v1

- Deseche la cubierta protectora de la aguja; no se necesita de nuevo.
- **Precaución:** No deje que la aguja toque nada.

Paso 8: Inserte la aguja



- Empuje la aguja a través del centro del tapón del frasco ampolla como se indica.
- Sostenga la jeringa mientras la aguja esté insertada en el tapón del frasco ampolla para evitar que la aguja se doble.

Paso 9: Añada el líquido



- Incline el frasco ampolla y la jeringa formando un ángulo como se indica.
- Empuje la varilla del émbolo lentamente hasta que todo el líquido se encuentre dentro del frasco ampolla.
- **Precaución:** Procure que el líquido no caiga directamente sobre el polvo, ya que eso formaría espuma. La espuma hace que el medicamento quede inutilizable.
- **No retire la aguja todavía.**

Paso 10: Haga girar el frasco ampolla



LLD_Arg_USPIv3_20Ago2021 EUSPC21sep2021_v1

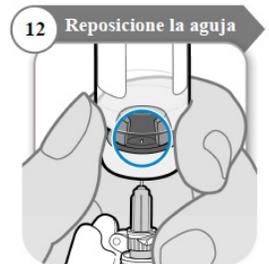
- Sostenga la jeringa y el frasco ampolla con una mano como se indica.
- Haga girar el líquido suavemente deslizando el frasco ampolla con un movimiento circular sobre una superficie plana.
- Continúe haciendo girar el líquido hasta que todo el polvo se haya disuelto por completo.
- **Nota:** Esto puede tardar hasta 5 minutos. **NO LO AGITE**

Paso 11: Examine el medicamento



- Con la aguja todavía insertada en el frasco ampolla, inspeccione el medicamento atentamente.
- Éste debe ser transparente y sin partículas.
- No lo use si:
 - el medicamento está turbio u oscuro;
 - el medicamento tiene algún color;
 - contiene partículas o hay una capa de espuma en el frasco ampolla.

Paso 12: Reposicione la aguja



- Gire el frasco ampolla de manera que pueda ver el espacio en el tapón del frasco ampolla, como se indica.
- Tire de la aguja hacia abajo de manera que la punta de la aguja esté en el punto más bajo en el líquido. Esto le ayudará a extraer tanto líquido como sea posible.
- Compruebe que la varilla del émbolo no se ha movido. Si lo ha hecho, empuje para volver a introducirlo por completo en la jeringa. Esto asegura que todo el aire haya salido de la jeringa antes de extraer la dosis.

Paso 13: Extraiga la dosis



- Tire de la varilla del émbolo despacio para extraer tanta cantidad de medicamento del frasco ampolla como sea posible.
- **Nota:** Si observa aire en la jeringa, presione el cilindro de la jeringa para que las burbujas se desplacen hacia arriba, y luego empuje las burbujas despacio hacia el frasco ampolla.
- Retire la aguja del frasco ampolla.

Paso 14: Inserte la aguja



- Con cuidado, pellizque la piel en la zona de inyección.
- Inserte la aguja por completo en la piel pellizcada.

Paso 15: Inyecte el medicamento



LLD_Arg_USPIV3_20Ago2021 ECU_021002021_v1

- Empuje la varilla del émbolo hacia abajo despacio hasta que la jeringa esté vacía.
- **Nota:** Asegúrese de que la aguja esté insertada por completo.
- Suelte la piel pellizcada y extraiga la aguja en línea recta.

Paso 16: Asegure la aguja



- Doble el protector de la aguja sobre la aguja.
- Con cuidado, presione contra una superficie dura para cerrar el protector de la aguja.
- **Nota:** Escuchará un clic cuando el protector de la aguja se cierre.

Paso 17: Desechar



- La jeringa y la aguja no se deben reutilizar NUNCA. Deseche la aguja y la jeringa como le haya indicado su médico.

Paso 18: Después de la inyección



- Si es necesario, presione ligeramente con una torunda de algodón limpio en la zona de inyección.
- No frote la zona.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

¿Qué debo hacer si algo ha tocado accidentalmente el tapón del frasco ampolla?

Limpie el tapón del frasco ampolla con una toallita de alcohol nueva, y deje que se seque por completo. Si es incapaz de limpiar el tapón, no utilice el frasco ampolla.

¿Qué debo hacer con la jeringa si se ha caído?

No la use, aunque parezca que no está dañada. Deseche la jeringa de la misma manera que desecha una jeringa usada. Necesitará otra jeringa.

¿Cuántas veces puedo insertar de forma segura la aguja en el tapón del frasco ampolla?

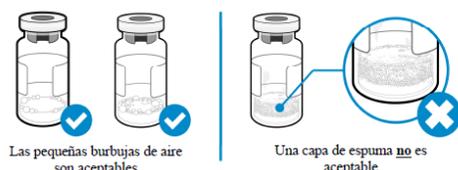
Sólo una vez. Extraer y reinsertar la aguja aumenta considerablemente el riesgo de daño a la aguja y puede quedar rota. Esto puede causar incomodidad y aumentar el riesgo de daño a la piel e infección. También existe el riesgo de que se pierda parte del medicamento.

¿Está bien agitar el frasco ampolla si el polvo no se disuelve?

No, nunca agite el frasco ampolla. Las sacudidas pueden inutilizar el medicamento y formar espuma. El polvo puede tardar unos minutos en disolverse por completo, así que continúe moviendo el frasco ampolla despacio con movimientos circulares hasta que el líquido sea completamente transparente

¿Cómo puedo saber si hay espuma en el frasco ampolla?

La espuma aparece como una masa de pequeñas burbujas que flota formando una capa sobre el líquido. No inyecte SOMAVERT si se ha formado espuma.



¿Cómo puedo evitar que el medicamento forme espuma?

- Empuje el émbolo muy despacio de manera que el líquido fluya suavemente hacia el interior del frasco ampolla. No deje caer el líquido directamente sobre el polvo, ya que eso forma espuma. Esta técnica también reducirá el tiempo necesario para mezclar el medicamento y permitirá extraer más medicamento.

Puedo ver algo de aire en la jeringa. ¿Está bien?

- Las pequeñas burbujas de aire en el líquido son normales y la inyección es segura. No obstante, es posible aspirar accidentalmente algo de aire dentro de la jeringa, que debe ser eliminado antes de la inyección. Las burbujas o espacios de aire que flotan sobre el líquido se deben expulsar hacia el frasco ampolla.

¿Por qué no puedo extraer todo el medicamento del frasco ampolla?

- La forma del frasco ampolla hace que una pequeña cantidad del medicamento quede en el frasco ampolla. Esto es normal. Para asegurarse de que sólo una pequeña cantidad del medicamento queda en el frasco ampolla, asegúrese cuando extraiga la dosis, de que la punta de la aguja está introducida dentro del frasco ampolla tanto como sea posible.

¿Qué debo hacer si tengo alguna duda sobre el medicamento?

- Todas las preguntas deben ser dirigidas a un médico con experiencia con SOMAVERT.

LLD_Arg_USPIv3_20Ago2021 EUSPC21sep2021_v1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto SOMAVERT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 50 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.20 12:45:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.20 12:45:40 -03:00