

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SOMAVERT 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 10 mg Pegvisomant.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 10 mg Pegvisomant.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Das Arzneimittel enthält 0,4 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß bis leicht gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Eine Startdosis von 80 mg Pegvisomant ist subkutan unter ärztlicher Aufsicht zu verabreichen. Nachfolgend sind täglich SOMAVERT 10 mg gelöst in 1 ml Lösungsmittel als subkutane Injektion zu geben.

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

Die Höchstdosis sollte 30 mg/Tag nicht überschreiten.

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Menschen

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

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

Art der Anwendung

Pegvisomant sollte als subkutane Injektion gegeben werden.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wachstumshormon-sezernierende Tumore

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

Überwachung der IGF-1-Konzentration im Serum

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

ALT- oder AST-Erhöhungen

Während der ersten 6 Monate einer Behandlung mit Pegvisomant müssen die Serumkonzentrationen von Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Transaminase (AST) in Abständen von 4 bis 6 Wochen überwacht werden oder jederzeit, falls ein Patient Symptome entwickelt, die auf eine Hepatitis hinweisen. Bei Patienten mit ALT- und AST-Erhöhungen oder bei Patienten mit einer Behandlung mit einem Somatostatinanalogon in der Vorgeschichte müssen Anzeichen einer obstruktiven Gallengangserkrankung ausgeschlossen sein. Wenn die Anzeichen für eine Lebererkrankung bestehen bleiben, ist die Behandlung mit Pegvisomant abzubrechen.

Hypoglykämie

Eine klinische Prüfung mit Pegvisomant an Diabetes-Patienten, die entweder mit Insulin oder oralen Antidiabetika behandelt wurden, zeigte ein Hypoglykämierisiko in dieser Gruppe. Daher kann es bei Akromegalie-Patienten mit Diabetes mellitus erforderlich sein, die Dosis für Insulin oder orale Antidiabetika zu senken (siehe auch Abschnitt 4.5).

Erhöhte Fertilität

Die therapeutischen Vorteile einer Reduktion der IGF-I-Konzentration, die zu einer Verbesserung des klinischen Zustandes der Patienten führt, können möglicherweise die Fertilität bei weiblichen Patienten erhöhen. Patientinnen sollten angewiesen werden, falls erforderlich, eine geeignete Kontrazeption anzuwenden. Die Gabe von Pegvisomant während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Siehe Abschnitt 4.4.

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

Für Pegvisomant liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

In klinischen Studien an mit Pegvisomant behandelten Patienten (n=160) war die Mehrzahl der unerwünschten Wirkungen von Pegvisomant gering bis mäßig ausgeprägt, von begrenzter Dauer und erforderte kein Absetzen der Behandlung.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Reaktionen, die wahrscheinlich in Zusammenhang mit Pegvisomant bei mehr als 5 % der Akromegalie-Patienten in klinischen Prüfungen auftraten, waren Reaktionen an der Injektionsstelle 11 %, Hyperhidrose 7 %, Kopfschmerzen 6 % und Asthenie 6 %.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien beobachtet oder stammen aus Spontanberichten und sind nach Organsystemen und entsprechend ihrer Häufigkeiten in Kategorien eingeteilt. Berichte aus Beobachtungen nach Markteinführung werden in kursiver Schrift angegeben.

Die Nebenwirkungen sind mit folgenden Häufigkeiten aufgelistet:

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gelegentlich: Thrombozytopenie, Leukopenie, Leukozytose, hämorrhagische Diathese

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Hypercholesterinämie, Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Hungergefühl
Gelegentlich: Hypertriglyzeridämie, Hypoglykämie

Erkrankungen des Immunsystems:

Nicht bekannt: systemische Hypersensitivitätsreaktionen*

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: anormale Träume, Schlafstörungen
Gelegentlich: Zornesausbruch, Apathie, Verwirrung, gesteigerte Libido, Panikattacken, Ausfall des Kurzzeitgedächtnisses

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz, Tremor
Gelegentlich: Hypästhesie, Geschmacksstörungen, Migräne, Narkolepsie

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Sehstörungen, Schmerzen am Auge

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Ménière-Krankheit

Herzerkrankungen:

Häufig: periphere Ödeme

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Diarrhoe, Konstipation, Übelkeit, Erbrechen, aufgetriebenes Abdomen, Dyspepsie, Flatulenz

Gelegentlich: Mundtrockenheit, Hämorrhoiden, verstärkter Speichelfluss, Störungen an den Zähnen

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig: anormale Leberfunktionstests (z. B. Erhöhung der Transaminase) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Hyperhidrose, Pruritus, Hautausschläge

Gelegentlich: Gesichtsoedeme, trockene Haut, Quetschungen, Hämatomneigung, nächtliches Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: Arthralgie, Myalgie

Gelegentlich: Arthritis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Hämaturie, Proteinurie, Polyurie, Nierenfunktionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: grippeähnliche Erkrankung, Müdigkeit; Hämatom oder Blutung an der Injektionsstelle, Reaktionen (einschließlich Hypersensitivität) an der Injektionsstelle oder Hypertrophie (z. B. Lipohypertrophie) an der Injektionsstelle*, Asthenie

Gelegentlich: Fieber, abnormes Befinden, Wundheilungsstörungen

*siehe unten Beschreibung spezieller Nebenwirkungen.

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer 12-wöchigen randomisierten, doppelblinden Multizenterstudie zum Vergleich von Placebo und Pegvisomant, wurden Patienten mit Akromegalie (n=112) behandelt. Zu allen Untersuchungszeitpunkten nach Behandlungsbeginn wurden in den mit Pegvisomant behandelten Gruppen dosisabhängige, statistisch signifikante Reduktionen der Mittelwerte für IGF-I ($p < 0,0001$), freies IGF-I ($p < 0,05$), IGFBP-3 ($p < 0,05$) und ALS ($p < 0,05$) beobachtet. Am Ende dieser Studie

(Woche 12) normalisierte sich das Serum-IGF-I bei 9,7 %, 38,5 %, 75 % und 82 % der Personen, die mit Placebo, Pegvisomant 10 mg/Tag, 15 mg/Tag bzw. 20 mg/Tag, behandelt wurden.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Der Metabolismus von Pegvisomant wurde nicht untersucht.

Elimination

Die mittlere Gesamtkörperclearance von Pegvisomant nach Mehrfachdosierung liegt schätzungsweise bei 28 ml/Stunde für subkutane Dosierungen und im Bereich von 10 bis 20 mg/Tag. Die renale Clearance von Pegvisomant ist vernachlässigbar, sie beträgt weniger als 1 % der Gesamtkörperclearance. Pegvisomant wird langsam aus dem Serum eliminiert. Die geschätzte mittlere Halbwertszeit nach Einzel- oder Mehrfachdosierungen liegt im Allgemeinen im Bereich von 74 bis 172 Stunden.

Linearität/ Nicht-Linearität

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

Die Pharmakokinetik von Pegvisomant ist bei normalen gesunden Probanden und Akromegalie-Patienten vergleichbar, obwohl Individuen mit höherem Körpergewicht zu einer höheren Gesamtkörperclearance von Pegvisomant tendieren als Individuen mit geringerem Körpergewicht und daher höhere Dosen an Pegvisomant benötigen können.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Affen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Wegen der ausgeprägten pharmakologischen Wirkung am Affen wurde jedoch keine systemische Exposition untersucht, welche

die bei Patienten mit therapeutischer Dosierung übersteigt. Außer einer Segment II-Studie an Kaninchen wurden keine weiteren Studien zur Reproduktionstoxizität bei Tieren durchgeführt.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Glycin

Mannitol (E 421)

Dinatriumhydrogenphosphat

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution ist das Arzneimittel sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Rekonstitution:

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Butylkautschuk). Die Farbe der Kunststoffschutzkappe ist spezifisch für die Stärke des Arzneimittels.

Die Durchstechflasche mit Pulver enthält 10 mg Pegvisomant.

Die Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 8 ml Wasser für Injektionszwecke.

Packungsgröße zu 30.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver sollte in 1 ml Lösungsmittel rekonstituiert werden.

Lösungsmittel zur Durchstechflasche mit dem Pulver zur Injektion hinzufügen. Zum Auflösen das Pulver vorsichtig schwenken. Nicht heftig schütteln, da dies zur Denaturierung des Wirkstoffs führen kann.

Falls die Lösung nach Rekonstitution trüb ist oder Partikel enthält, muss das Arzneimittel verworfen werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/240/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. November 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. September 2007

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SOMAVERT 15 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 15 mg Pegvisomant.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 15 mg Pegvisomant.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Das Arzneimittel enthält 0,4 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß bis leicht gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Eine Startdosis von 80 mg Pegvisomant ist subkutan unter ärztlicher Aufsicht zu verabreichen. Nachfolgend sind täglich SOMAVERT 10 mg gelöst in 1 ml Lösungsmittel als subkutane Injektion zu geben.

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

Die Höchstdosis sollte 30 mg/Tag nicht überschreiten.

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Menschen

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

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

Art der Anwendung

Pegvisomant sollte als subkutane Injektion gegeben werden.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wachstumshormon-sezernierende Tumore

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

Überwachung der IGF-1-Konzentration im Serum

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

ALT- oder AST-Erhöhungen

Während der ersten 6 Monate einer Behandlung mit Pegvisomant müssen die Serumkonzentrationen von Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Transaminase (AST) in Abständen von 4 bis 6 Wochen überwacht werden oder jederzeit, falls ein Patient Symptome entwickelt, die auf eine Hepatitis hinweisen. Bei Patienten mit ALT- und AST-Erhöhungen oder bei Patienten mit einer Behandlung mit einem Somatostatinanalogon in der Vorgeschichte müssen Anzeichen einer obstruktiven Gallengangserkrankung ausgeschlossen sein. Wenn die Anzeichen für eine Lebererkrankung bestehen bleiben, ist die Behandlung mit Pegvisomant abzubrechen.

Hypoglykämie

Eine klinische Prüfung mit Pegvisomant an Diabetes-Patienten, die entweder mit Insulin oder oralen Antidiabetika behandelt wurden, zeigte ein Hypoglykämierisiko in dieser Gruppe. Daher kann es bei Akromegalie-Patienten mit Diabetes mellitus erforderlich sein, die Dosis für Insulin oder orale Antidiabetika zu senken (siehe auch Abschnitt 4.5).

Erhöhte Fertilität

Die therapeutischen Vorteile einer Reduktion der IGF-I-Konzentration, die zu einer Verbesserung des klinischen Zustandes der Patienten führt, können möglicherweise die Fertilität bei weiblichen Patienten erhöhen. Patientinnen sollten angewiesen werden, falls erforderlich, eine geeignete Kontrazeption anzuwenden. Die Gabe von Pegvisomant während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Siehe Abschnitt 4.4.

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

Für Pegvisomant liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

In klinischen Studien an mit Pegvisomant behandelten Patienten (n=160) war die Mehrzahl der unerwünschten Wirkungen von Pegvisomant gering bis mäßig ausgeprägt, von begrenzter Dauer und erforderte kein Absetzen der Behandlung.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Reaktionen, die wahrscheinlich in Zusammenhang mit Pegvisomant bei mehr als 5 % der Akromegalie-Patienten in klinischen Prüfungen auftraten, waren Reaktionen an der Injektionsstelle 11 %, Hyperhidrose 7 %, Kopfschmerzen 6 % und Asthenie 6 %.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien beobachtet oder stammen aus Spontanberichten und sind nach Organsystemen und entsprechend ihrer Häufigkeiten in Kategorien eingeteilt. Berichte aus Beobachtungen nach Markteinführung werden in kursiver Schrift angegeben.

Die Nebenwirkungen sind mit folgenden Häufigkeiten aufgelistet:

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich: $\geq 1/1000$ bis $< 1/100$
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gelegentlich: Thrombozytopenie, Leukopenie, Leukozytose, hämorrhagische Diathese

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Hypercholesterinämie, Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Hungergefühl
Gelegentlich: Hypertriglyzeridämie, Hypoglykämie

Erkrankungen des Immunsystems:

Nicht bekannt: systemische Hypersensitivitätsreaktionen*

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: anormale Träume, Schlafstörungen
Gelegentlich: Zornesausbruch, Apathie, Verwirrung, gesteigerte Libido, Panikattacken, Ausfall des Kurzzeitgedächtnisses

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz, Tremor
Gelegentlich: Hypästhesie, Geschmacksstörungen, Migräne, Narkolepsie

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Sehstörungen, Schmerzen am Auge

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Ménière-Krankheit

Herzerkrankungen:

Häufig: periphere Ödeme

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Diarrhoe, Konstipation, Übelkeit, Erbrechen, aufgetriebenes Abdomen, Dyspepsie, Flatulenz

Gelegentlich: Mundtrockenheit, Hämorrhoiden, verstärkter Speichelfluss, Störungen an den Zähnen

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig: anormale Leberfunktionstests (z. B. Erhöhung der Transaminase) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Hyperhidrose, Pruritus, Hautausschläge

Gelegentlich: Gesichtsoedeme, trockene Haut, Quetschungen, Hämatomneigung, nächtliches Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: Arthralgie, Myalgie

Gelegentlich: Arthritis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Hämaturie, Proteinurie, Polyurie, Nierenfunktionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: grippeähnliche Erkrankung, Müdigkeit; Hämatom oder Blutung an der Injektionsstelle, Reaktionen (einschließlich Hypersensitivität) an der Injektionsstelle oder Hypertrophie (z. B. Lipohypertrophie) an der Injektionsstelle*, Asthenie

Gelegentlich: Fieber, abnormes Befinden, Wundheilungsstörungen

*siehe unten Beschreibung spezieller Nebenwirkungen.

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer 12-wöchigen randomisierten, doppelblinden Multizenterstudie zum Vergleich von Placebo und Pegvisomant, wurden Patienten mit Akromegalie (n=112) behandelt. Zu allen Untersuchungszeitpunkten nach Behandlungsbeginn wurden in den mit Pegvisomant behandelten Gruppen dosisabhängige, statistisch signifikante Reduktionen der Mittelwerte für IGF-I ($p < 0,0001$), freies IGF-I ($p < 0,05$), IGFBP-3 ($p < 0,05$) und ALS ($p < 0,05$) beobachtet. Am Ende dieser Studie

(Woche 12) normalisierte sich das Serum-IGF-I bei 9,7 %, 38,5 %, 75 % und 82 % der Personen, die mit Placebo, Pegvisomant 10 mg/Tag, 15 mg/Tag bzw. 20 mg/Tag, behandelt wurden.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Der Metabolismus von Pegvisomant wurde nicht untersucht.

Elimination

Die mittlere Gesamtkörperclearance von Pegvisomant nach Mehrfachdosierung liegt schätzungsweise bei 28 ml/Stunde für subkutane Dosierungen und im Bereich von 10 bis 20 mg/Tag. Die renale Clearance von Pegvisomant ist vernachlässigbar, sie beträgt weniger als 1 % der Gesamtkörperclearance. Pegvisomant wird langsam aus dem Serum eliminiert. Die geschätzte mittlere Halbwertszeit nach Einzel- oder Mehrfachdosierungen liegt im Allgemeinen im Bereich von 74 bis 172 Stunden.

Linearität/ Nicht-Linearität

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

Die Pharmakokinetik von Pegvisomant ist bei normalen gesunden Probanden und Akromegalie-Patienten vergleichbar, obwohl Individuen mit höherem Körpergewicht zu einer höheren Gesamtkörperclearance von Pegvisomant tendieren als Individuen mit geringerem Körpergewicht und daher höhere Dosen an Pegvisomant benötigen können.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Affen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Wegen der ausgeprägten pharmakologischen Wirkung am Affen wurde jedoch keine systemische Exposition untersucht, welche

die bei Patienten mit therapeutischer Dosierung übersteigt. Außer einer Segment II-Studie an Kaninchen wurden keine weiteren Studien zur Reproduktionstoxizität bei Tieren durchgeführt.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Glycin

Mannitol (E 421)

Dinatriumhydrogenphosphat

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution ist das Arzneimittel sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Rekonstitution:

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Butylkautschuk). Die Farbe der Kunststoffschutzkappe ist spezifisch für die Stärke des Arzneimittels.

Die Durchstechflasche mit Pulver enthält 15 mg Pegvisomant.

Die Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 8 ml Wasser für Injektionszwecke.

Packungsgröße zu 30.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver sollte in 1 ml Lösungsmittel rekonstituiert werden.

Lösungsmittel zur Durchstechflasche mit dem Pulver zur Injektion hinzufügen. Zum Auflösen das Pulver vorsichtig schwenken. Nicht heftig schütteln, da dies zur Denaturierung des Wirkstoffs führen kann.

Falls die Lösung nach Rekonstitution trüb ist oder Partikel enthält, muss das Arzneimittel verworfen werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/240/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. November 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. September 2007

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SOMAVERT 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Pegvisomant.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 20 mg Pegvisomant.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Das Arzneimittel enthält 0,4 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß bis leicht gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Eine Startdosis von 80 mg Pegvisomant ist subkutan unter ärztlicher Aufsicht zu verabreichen. Nachfolgend sind täglich SOMAVERT 10 mg gelöst in 1 ml Lösungsmittel als subkutane Injektion zu geben.

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

Die Höchstdosis sollte 30 mg/Tag nicht überschreiten.

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Menschen

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

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

Art der Anwendung

Pegvisomant sollte als subkutane Injektion gegeben werden.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wachstumshormon-sezernierende Tumore

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

Überwachung der IGF-1-Konzentration im Serum

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

ALT- oder AST-Erhöhungen

Während der ersten 6 Monate einer Behandlung mit Pegvisomant müssen die Serumkonzentrationen von Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Transaminase (AST) in Abständen von 4 bis 6 Wochen überwacht werden oder jederzeit, falls ein Patient Symptome entwickelt, die auf eine Hepatitis hinweisen. Bei Patienten mit ALT- und AST-Erhöhungen oder bei Patienten mit einer Behandlung mit einem Somatostatinanalogon in der Vorgeschichte müssen Anzeichen einer obstruktiven Gallengangserkrankung ausgeschlossen sein. Wenn die Anzeichen für eine Lebererkrankung bestehen bleiben, ist die Behandlung mit Pegvisomant abzubrechen.

Hypoglykämie

Eine klinische Prüfung mit Pegvisomant an Diabetes-Patienten, die entweder mit Insulin oder oralen Antidiabetika behandelt wurden, zeigte ein Hypoglykämierisiko in dieser Gruppe. Daher kann es bei Akromegalie-Patienten mit Diabetes mellitus erforderlich sein, die Dosis für Insulin oder orale Antidiabetika zu senken (siehe auch Abschnitt 4.5).

Erhöhte Fertilität

Die therapeutischen Vorteile einer Reduktion der IGF-I-Konzentration, die zu einer Verbesserung des klinischen Zustandes der Patienten führt, können möglicherweise die Fertilität bei weiblichen Patienten erhöhen. Patientinnen sollten angewiesen werden, falls erforderlich, eine geeignete Kontrazeption anzuwenden. Die Gabe von Pegvisomant während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Siehe Abschnitt 4.4.

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

Für Pegvisomant liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

In klinischen Studien an mit Pegvisomant behandelten Patienten (n=160) war die Mehrzahl der unerwünschten Wirkungen von Pegvisomant gering bis mäßig ausgeprägt, von begrenzter Dauer und erforderte kein Absetzen der Behandlung.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Reaktionen, die wahrscheinlich in Zusammenhang mit Pegvisomant bei mehr als 5 % der Akromegalie-Patienten in klinischen Prüfungen auftraten, waren Reaktionen an der Injektionsstelle 11 %, Hyperhidrose 7 %, Kopfschmerzen 6 % und Asthenie 6 %.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien beobachtet oder stammen aus Spontanberichten und sind nach Organsystemen und entsprechend ihrer Häufigkeiten in Kategorien eingeteilt. Berichte aus Beobachtungen nach Markteinführung werden in kursiver Schrift angegeben.

Die Nebenwirkungen sind mit folgenden Häufigkeiten aufgelistet:

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gelegentlich: Thrombozytopenie, Leukopenie, Leukozytose, hämorrhagische Diathese

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Hypercholesterinämie, Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Hungergefühl
Gelegentlich: Hypertriglyzeridämie, Hypoglykämie

Erkrankungen des Immunsystems:

Nicht bekannt: systemische Hypersensitivitätsreaktionen*

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: anormale Träume, Schlafstörungen
Gelegentlich: Zornesausbruch, Apathie, Verwirrung, gesteigerte Libido, Panikattacken, Ausfall des Kurzzeitgedächtnisses

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz, Tremor
Gelegentlich: Hypästhesie, Geschmacksstörungen, Migräne, Narkolepsie

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Sehstörungen, Schmerzen am Auge

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Ménière-Krankheit

Herzerkrankungen:

Häufig: periphere Ödeme

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Diarrhoe, Konstipation, Übelkeit, Erbrechen, aufgetriebenes Abdomen, Dyspepsie, Flatulenz

Gelegentlich: Mundtrockenheit, Hämorrhoiden, verstärkter Speichelfluss, Störungen an den Zähnen

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig: anormale Leberfunktionstests (z. B. Erhöhung der Transaminase) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Hyperhidrose, Pruritus, Hautausschläge

Gelegentlich: Gesichtsoedeme, trockene Haut, Quetschungen, Hämatomneigung, nächtliches Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: Arthralgie, Myalgie

Gelegentlich: Arthritis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Hämaturie, Proteinurie, Polyurie, Nierenfunktionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: grippeähnliche Erkrankung, Müdigkeit; Hämatom oder Blutung an der Injektionsstelle, Reaktionen (einschließlich Hypersensitivität) an der Injektionsstelle oder Hypertrophie (z. B. Lipohypertrophie) an der Injektionsstelle*, Asthenie

Gelegentlich: Fieber, abnormes Befinden, Wundheilungsstörungen

*siehe unten Beschreibung spezieller Nebenwirkungen.

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer 12-wöchigen randomisierten, doppelblinden Multizenterstudie zum Vergleich von Placebo und Pegvisomant, wurden Patienten mit Akromegalie (n=112) behandelt. Zu allen Untersuchungszeitpunkten nach Behandlungsbeginn wurden in den mit Pegvisomant behandelten Gruppen dosisabhängige, statistisch signifikante Reduktionen der Mittelwerte für IGF-I ($p < 0,0001$), freies IGF-I ($p < 0,05$), IGFBP-3 ($p < 0,05$) und ALS ($p < 0,05$) beobachtet. Am Ende dieser Studie

(Woche 12) normalisierte sich das Serum-IGF-I bei 9,7 %, 38,5 %, 75 % und 82 % der Personen, die mit Placebo, Pegvisomant 10 mg/Tag, 15 mg/Tag bzw. 20 mg/Tag, behandelt wurden.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Der Metabolismus von Pegvisomant wurde nicht untersucht.

Elimination

Die mittlere Gesamtkörperclearance von Pegvisomant nach Mehrfachdosierung liegt schätzungsweise bei 28 ml/Stunde für subkutane Dosierungen und im Bereich von 10 bis 20 mg/Tag. Die renale Clearance von Pegvisomant ist vernachlässigbar, sie beträgt weniger als 1 % der Gesamtkörperclearance. Pegvisomant wird langsam aus dem Serum eliminiert. Die geschätzte mittlere Halbwertszeit nach Einzel- oder Mehrfachdosierungen liegt im Allgemeinen im Bereich von 74 bis 172 Stunden.

Linearität/ Nicht-Linearität

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

Die Pharmakokinetik von Pegvisomant ist bei normalen gesunden Probanden und Akromegalie-Patienten vergleichbar, obwohl Individuen mit höherem Körpergewicht zu einer höheren Gesamtkörperclearance von Pegvisomant tendieren als Individuen mit geringerem Körpergewicht und daher höhere Dosen an Pegvisomant benötigen können.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Affen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Wegen der ausgeprägten pharmakologischen Wirkung am Affen wurde jedoch keine systemische Exposition untersucht, welche

die bei Patienten mit therapeutischer Dosierung übersteigt. Außer einer Segment II-Studie an Kaninchen wurden keine weiteren Studien zur Reproduktionstoxizität bei Tieren durchgeführt.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Glycin

Mannitol (E 421)

Dinatriumhydrogenphosphat

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution ist das Arzneimittel sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Rekonstitution:

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Butylkautschuk). Die Farbe der Kunststoffschutzkappe ist spezifisch für die Stärke des Arzneimittels.

Die Durchstechflasche mit Pulver enthält 20 mg Pegvisomant.

Die Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 8 ml Wasser für Injektionszwecke.

Packungsgrößen zu 1 und 30. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver sollte in 1 ml Lösungsmittel rekonstituiert werden.

Lösungsmittel zur Durchstechflasche mit dem Pulver zur Injektion hinzufügen. Zum Auflösen das Pulver vorsichtig schwenken. Nicht heftig schütteln, da dies zur Denaturierung des Wirkstoffs führen kann.

Falls die Lösung nach Rekonstitution trüb ist oder Partikel enthält, muss das Arzneimittel verworfen werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/240/003-004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. November 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. September 2007

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SOMAVERT 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 25 mg Pegvisomant.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 25 mg Pegvisomant.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Das Arzneimittel enthält 0,5 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß bis leicht gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Eine Startdosis von 80 mg Pegvisomant ist subkutan unter ärztlicher Aufsicht zu verabreichen. Nachfolgend sind täglich SOMAVERT 10 mg gelöst in 1 ml Lösungsmittel als subkutane Injektion zu geben.

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

Die Höchstdosis sollte 30 mg/Tag nicht überschreiten.

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Menschen

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

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

Art der Anwendung

Pegvisomant sollte als subkutane Injektion gegeben werden.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wachstumshormon-sezernierende Tumore

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

Überwachung der IGF-1-Konzentration im Serum

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

ALT- oder AST-Erhöhungen

Während der ersten 6 Monate einer Behandlung mit Pegvisomant müssen die Serumkonzentrationen von Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Transaminase (AST) in Abständen von 4 bis 6 Wochen überwacht werden oder jederzeit, falls ein Patient Symptome entwickelt, die auf eine Hepatitis hinweisen. Bei Patienten mit ALT- und AST-Erhöhungen oder bei Patienten mit einer Behandlung mit einem Somatostatinanalogon in der Vorgeschichte müssen Anzeichen einer obstruktiven Gallengangserkrankung ausgeschlossen sein. Wenn die Anzeichen für eine Lebererkrankung bestehen bleiben, ist die Behandlung mit Pegvisomant abzubrechen.

Hypoglykämie

Eine klinische Prüfung mit Pegvisomant an Diabetes-Patienten, die entweder mit Insulin oder oralen Antidiabetika behandelt wurden, zeigte ein Hypoglykämierisiko in dieser Gruppe. Daher kann es bei Akromegalie-Patienten mit Diabetes mellitus erforderlich sein, die Dosis für Insulin oder orale Antidiabetika zu senken (siehe auch Abschnitt 4.5).

Erhöhte Fertilität

Die therapeutischen Vorteile einer Reduktion der IGF-I-Konzentration, die zu einer Verbesserung des klinischen Zustandes der Patienten führt, können möglicherweise die Fertilität bei weiblichen Patienten erhöhen. Patientinnen sollten angewiesen werden, falls erforderlich, eine geeignete Kontrazeption anzuwenden. Die Gabe von Pegvisomant während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Siehe Abschnitt 4.4.

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

Für Pegvisomant liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

In klinischen Studien an mit Pegvisomant behandelten Patienten (n=160) war die Mehrzahl der unerwünschten Wirkungen von Pegvisomant gering bis mäßig ausgeprägt, von begrenzter Dauer und erforderte kein Absetzen der Behandlung.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Reaktionen, die wahrscheinlich in Zusammenhang mit Pegvisomant bei mehr als 5 % der Akromegalie-Patienten in klinischen Prüfungen auftraten, waren Reaktionen an der Injektionsstelle 11 %, Hyperhidrose 7 %, Kopfschmerzen 6 % und Asthenie 6 %.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien beobachtet oder stammen aus Spontanberichten und sind nach Organsystemen und entsprechend ihrer Häufigkeiten in Kategorien eingeteilt. Berichte aus Beobachtungen nach Markteinführung werden in kursiver Schrift angegeben.

Die Nebenwirkungen sind mit folgenden Häufigkeiten aufgelistet:

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gelegentlich: Thrombozytopenie, Leukopenie, Leukozytose, hämorrhagische Diathese

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Hypercholesterinämie, Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Hungergefühl
Gelegentlich: Hypertriglyzeridämie, Hypoglykämie

Erkrankungen des Immunsystems:

Nicht bekannt: systemische Hypersensitivitätsreaktionen*

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: anormale Träume, Schlafstörungen
Gelegentlich: Zornesausbruch, Apathie, Verwirrung, gesteigerte Libido, Panikattacken, Ausfall des Kurzzeitgedächtnisses

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz, Tremor
Gelegentlich: Hypästhesie, Geschmacksstörungen, Migräne, Narkolepsie

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Sehstörungen, Schmerzen am Auge

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Ménière-Krankheit

Herzerkrankungen:

Häufig: periphere Ödeme

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Diarrhoe, Konstipation, Übelkeit, Erbrechen, aufgetriebenes Abdomen, Dyspepsie, Flatulenz

Gelegentlich: Mundtrockenheit, Hämorrhoiden, verstärkter Speichelfluss, Störungen an den Zähnen

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig: anormale Leberfunktionstests (z. B. Erhöhung der Transaminase) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Hyperhidrose, Pruritus, Hautausschläge

Gelegentlich: Gesichtsödeme, trockene Haut, Quetschungen, Hämatomneigung, nächtliches Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: Arthralgie, Myalgie

Gelegentlich: Arthritis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Hämaturie, Proteinurie, Polyurie, Nierenfunktionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: grippeähnliche Erkrankung, Müdigkeit; Hämatom oder Blutung an der Injektionsstelle, Reaktionen (einschließlich Hypersensitivität) an der Injektionsstelle oder Hypertrophie (z. B. Lipohypertrophie) an der Injektionsstelle*, Asthenie

Gelegentlich: Fieber, abnormes Befinden, Wundheilungsstörungen

*siehe unten Beschreibung spezieller Nebenwirkungen.

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer 12-wöchigen randomisierten, doppelblinden Multizenterstudie zum Vergleich von Placebo und Pegvisomant, wurden Patienten mit Akromegalie (n=112) behandelt. Zu allen Untersuchungszeitpunkten nach Behandlungsbeginn wurden in den mit Pegvisomant behandelten Gruppen dosisabhängige, statistisch signifikante Reduktionen der Mittelwerte für IGF-I ($p < 0,0001$), freies IGF-I ($p < 0,05$), IGFBP-3 ($p < 0,05$) und ALS ($p < 0,05$) beobachtet. Am Ende dieser Studie

(Woche 12) normalisierte sich das Serum-IGF-I bei 9,7 %, 38,5 %, 75 % und 82 % der Personen, die mit Placebo, Pegvisomant 10 mg/Tag, 15 mg/Tag bzw. 20 mg/Tag, behandelt wurden.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Der Metabolismus von Pegvisomant wurde nicht untersucht.

Elimination

Die mittlere Gesamtkörperclearance von Pegvisomant nach Mehrfachdosierung liegt schätzungsweise bei 28 ml/Stunde für subkutane Dosierungen und im Bereich von 10 bis 20 mg/Tag. Die renale Clearance von Pegvisomant ist vernachlässigbar, sie beträgt weniger als 1 % der Gesamtkörperclearance. Pegvisomant wird langsam aus dem Serum eliminiert. Die geschätzte mittlere Halbwertszeit nach Einzel- oder Mehrfachdosierungen liegt im Allgemeinen im Bereich von 74 bis 172 Stunden.

Linearität/ Nicht-Linearität

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

Die Pharmakokinetik von Pegvisomant ist bei normalen gesunden Probanden und Akromegalie-Patienten vergleichbar, obwohl Individuen mit höherem Körpergewicht zu einer höheren Gesamtkörperclearance von Pegvisomant tendieren als Individuen mit geringerem Körpergewicht und daher höhere Dosen an Pegvisomant benötigen können.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Affen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Wegen der ausgeprägten pharmakologischen Wirkung am Affen wurde jedoch keine systemische Exposition untersucht, welche

die bei Patienten mit therapeutischer Dosierung übersteigt. Außer einer Segment II-Studie an Kaninchen wurden keine weiteren Studien zur Reproduktionstoxizität bei Tieren durchgeführt.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Glycin

Mannitol (E 421)

Dinatriumhydrogenphosphat

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution ist das Arzneimittel sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Rekonstitution:

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Butylkautschuk). Die Farbe der Kunststoffschutzkappe ist spezifisch für die Stärke des Arzneimittels.

Die Durchstechflasche mit Pulver enthält 25 mg Pegvisomant.

Die Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 8 ml Wasser für Injektionszwecke.

Packungsgrößen zu 1 und 30. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver sollte in 1 ml Lösungsmittel rekonstituiert werden.

Lösungsmittel zur Durchstechflasche mit dem Pulver zur Injektion hinzufügen. Zum Auflösen das Pulver vorsichtig schwenken. Nicht heftig schütteln, da dies zur Denaturierung des Wirkstoffs führen kann.

Falls die Lösung nach Rekonstitution trüb ist oder Partikel enthält, muss das Arzneimittel verworfen werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/240/009-010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. November 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. September 2007

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SOMAVERT 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 30 mg Pegvisomant.

Nach Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 30 mg Pegvisomant.

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Das Arzneimittel enthält 0,6 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das Pulver ist weiß bis leicht gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Eine Startdosis von 80 mg Pegvisomant ist subkutan unter ärztlicher Aufsicht zu verabreichen. Nachfolgend sind täglich SOMAVERT 10 mg gelöst in 1 ml Lösungsmittel als subkutane Injektion zu geben.

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

Die Höchstdosis sollte 30 mg/Tag nicht überschreiten.

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Menschen

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

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

Art der Anwendung

Pegvisomant sollte als subkutane Injektion gegeben werden.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wachstumshormon-sezernierende Tumore

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

Überwachung der IGF-1-Konzentration im Serum

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

ALT- oder AST-Erhöhungen

Während der ersten 6 Monate einer Behandlung mit Pegvisomant müssen die Serumkonzentrationen von Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Transaminase (AST) in Abständen von 4 bis 6 Wochen überwacht werden oder jederzeit, falls ein Patient Symptome entwickelt, die auf eine Hepatitis hinweisen. Bei Patienten mit ALT- und AST-Erhöhungen oder bei Patienten mit einer Behandlung mit einem Somatostatinanalogon in der Vorgeschichte müssen Anzeichen einer obstruktiven Gallengangserkrankung ausgeschlossen sein. Wenn die Anzeichen für eine Lebererkrankung bestehen bleiben, ist die Behandlung mit Pegvisomant abzubrechen.

Hypoglykämie

Eine klinische Prüfung mit Pegvisomant an Diabetes-Patienten, die entweder mit Insulin oder oralen Antidiabetika behandelt wurden, zeigte ein Hypoglykämierisiko in dieser Gruppe. Daher kann es bei Akromegalie-Patienten mit Diabetes mellitus erforderlich sein, die Dosis für Insulin oder orale Antidiabetika zu senken (siehe auch Abschnitt 4.5).

Erhöhte Fertilität

Die therapeutischen Vorteile einer Reduktion der IGF-I-Konzentration, die zu einer Verbesserung des klinischen Zustandes der Patienten führt, können möglicherweise die Fertilität bei weiblichen Patienten erhöhen. Patientinnen sollten angewiesen werden, falls erforderlich, eine geeignete Kontrazeption anzuwenden. Die Gabe von Pegvisomant während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Siehe Abschnitt 4.4.

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

Für Pegvisomant liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

In klinischen Studien an mit Pegvisomant behandelten Patienten (n=160) war die Mehrzahl der unerwünschten Wirkungen von Pegvisomant gering bis mäßig ausgeprägt, von begrenzter Dauer und erforderte kein Absetzen der Behandlung.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Reaktionen, die wahrscheinlich in Zusammenhang mit Pegvisomant bei mehr als 5 % der Akromegalie-Patienten in klinischen Prüfungen auftraten, waren Reaktionen an der Injektionsstelle 11 %, Hyperhidrose 7 %, Kopfschmerzen 6 % und Asthenie 6 %.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien beobachtet oder stammen aus Spontanberichten und sind nach Organsystemen und entsprechend ihrer Häufigkeiten in Kategorien eingeteilt. Berichte aus Beobachtungen nach Markteinführung werden in kursiver Schrift angegeben.

Die Nebenwirkungen sind mit folgenden Häufigkeiten aufgelistet:

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gelegentlich: Thrombozytopenie, Leukopenie, Leukozytose, hämorrhagische Diathese

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Hypercholesterinämie, Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Hungergefühl
Gelegentlich: Hypertriglyzeridämie, Hypoglykämie

Erkrankungen des Immunsystems:

Nicht bekannt: systemische Hypersensitivitätsreaktionen*

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: anormale Träume, Schlafstörungen
Gelegentlich: Zornesausbruch, Apathie, Verwirrung, gesteigerte Libido, Panikattacken, Ausfall des Kurzzeitgedächtnisses

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz, Tremor
Gelegentlich: Hypästhesie, Geschmacksstörungen, Migräne, Narkolepsie

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Sehstörungen, Schmerzen am Auge

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Ménière-Krankheit

Herzerkrankungen:

Häufig: periphere Ödeme

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Diarrhoe, Konstipation, Übelkeit, Erbrechen, aufgetriebenes Abdomen, Dyspepsie, Flatulenz

Gelegentlich: Mundtrockenheit, Hämorrhoiden, verstärkter Speichelfluss, Störungen an den Zähnen

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufig: anormale Leberfunktionstests (z. B. Erhöhung der Transaminase) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Hyperhidrose, Pruritus, Hautausschläge

Gelegentlich: Gesichtsoedeme, trockene Haut, Quetschungen, Hämatomneigung, nächtliches Schwitzen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: Arthralgie, Myalgie

Gelegentlich: Arthritis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Hämaturie, Proteinurie, Polyurie, Nierenfunktionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: grippeähnliche Erkrankung, Müdigkeit; Hämatom oder Blutung an der Injektionsstelle, Reaktionen (einschließlich Hypersensitivität) an der Injektionsstelle oder Hypertrophie (z. B. Lipohypertrophie) an der Injektionsstelle*, Asthenie

Gelegentlich: Fieber, abnormes Befinden, Wundheilungsstörungen

*siehe unten Beschreibung spezieller Nebenwirkungen.

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer 12-wöchigen randomisierten, doppelblinden Multizenterstudie zum Vergleich von Placebo und Pegvisomant, wurden Patienten mit Akromegalie (n=112) behandelt. Zu allen Untersuchungszeitpunkten nach Behandlungsbeginn wurden in den mit Pegvisomant behandelten Gruppen dosisabhängige, statistisch signifikante Reduktionen der Mittelwerte für IGF-I ($p < 0,0001$), freies IGF-I ($p < 0,05$), IGFBP-3 ($p < 0,05$) und ALS ($p < 0,05$) beobachtet. Am Ende dieser Studie

(Woche 12) normalisierte sich das Serum-IGF-I bei 9,7 %, 38,5 %, 75 % und 82 % der Personen, die mit Placebo, Pegvisomant 10 mg/Tag, 15 mg/Tag bzw. 20 mg/Tag, behandelt wurden.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Der Metabolismus von Pegvisomant wurde nicht untersucht.

Elimination

Die mittlere Gesamtkörperclearance von Pegvisomant nach Mehrfachdosierung liegt schätzungsweise bei 28 ml/Stunde für subkutane Dosierungen und im Bereich von 10 bis 20 mg/Tag. Die renale Clearance von Pegvisomant ist vernachlässigbar, sie beträgt weniger als 1 % der Gesamtkörperclearance. Pegvisomant wird langsam aus dem Serum eliminiert. Die geschätzte mittlere Halbwertszeit nach Einzel- oder Mehrfachdosierungen liegt im Allgemeinen im Bereich von 74 bis 172 Stunden.

Linearität/ Nicht-Linearität

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

Die Pharmakokinetik von Pegvisomant ist bei normalen gesunden Probanden und Akromegalie-Patienten vergleichbar, obwohl Individuen mit höherem Körpergewicht zu einer höheren Gesamtkörperclearance von Pegvisomant tendieren als Individuen mit geringerem Körpergewicht und daher höhere Dosen an Pegvisomant benötigen können.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten und Affen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Wegen der ausgeprägten pharmakologischen Wirkung am Affen wurde jedoch keine systemische Exposition untersucht, welche

die bei Patienten mit therapeutischer Dosierung übersteigt. Außer einer Segment II-Studie an Kaninchen wurden keine weiteren Studien zur Reproduktionstoxizität bei Tieren durchgeführt.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Glycin

Mannitol (E 421)

Dinatriumphosphat

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution ist das Arzneimittel sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Rekonstitution:

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Butylkautschuk). Die Farbe der Kunststoffschutzkappe ist spezifisch für die Stärke des Arzneimittels.

Die Durchstechflasche mit Pulver enthält 30 mg Pegvisomant.

Die Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 8 ml Wasser für Injektionszwecke.

Packungsgrößen zu 1 und 30. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver sollte in 1 ml Lösungsmittel rekonstituiert werden.

Lösungsmittel zur Durchstechflasche mit dem Pulver zur Injektion hinzufügen. Zum Auflösen das Pulver vorsichtig schwenken. Nicht heftig schütteln, da dies zur Denaturierung des Wirkstoffs führen kann.

Falls die Lösung nach Rekonstitution trüb ist oder Partikel enthält, muss das Arzneimittel verworfen werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/240/011-012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. November 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. September 2007

10. STAND DER INFORMATION

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE)
FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST
(SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES (DER) WIRKSTOFF(S)(E) BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des (der) Wirkstoff(s)(e) biologischen Ursprungs

Pfizer Health AB
Mariefredsvagen 37
645 41 Strängnäs
Schweden

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irland

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SOMAVERT 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Pegvisomant

2. WIRKSTOFFE(E)

Jede Durchstechflasche enthält 10 mg Pegvisomant.
Nach der Rekonstitution enthält 1 ml der Lösung 10 mg Pegvisomant.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin
Mannitol (E 421)
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Wasser für Injektionszwecke

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

30 Durchstechflaschen mit Pulver
30 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nach Rekonstitution sofort verwenden. Nur zum einmaligen Gebrauch.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/240/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

SOMAVERT 10 mg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

SOMAVERT 10 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Pegvisomant
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 mg

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SOMAVERT 15 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Pegvisomant

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 15 mg Pegvisomant.
Nach der Rekonstitution enthält 1 ml der Lösung 15 mg Pegvisomant.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin
Mannitol (E 421)
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Wasser für Injektionszwecke

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

30 Durchstechflaschen mit Pulver
30 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nach Rekonstitution sofort verwenden. Nur zum einmaligen Gebrauch.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/240/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

SOMAVERT 15 mg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

SOMAVERT 15 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Pegvisomant
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

15 mg

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SOMAVERT 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Pegvisomant

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Pegvisomant.
Nach der Rekonstitution enthält 1 ml der Lösung 20 mg Pegvisomant.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin
Mannitol (E 421)
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Wasser für Injektionszwecke

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

30 Durchstechflaschen mit Pulver
30 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nach Rekonstitution sofort verwenden. Nur zum einmaligen Gebrauch.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/240/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

SOMAVERT 20 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SOMAVERT 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Pegvisomant

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Pegvisomant.
Nach der Rekonstitution enthält 1 ml der Lösung 20 mg Pegvisomant.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin
Mannitol (E 421)
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Wasser für Injektionszwecke

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nach Rekonstitution sofort verwenden. Nur zum einmaligen Gebrauch.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/240/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

SOMAVERT 20 mg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

SOMAVERT 20 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Pegvisomant
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

20 mg

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SOMAVERT 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Pegvisomant

2. WIRKSTOFFE(E)

Jede Durchstechflasche enthält 25 mg Pegvisomant.
Nach der Rekonstitution enthält 1 ml der Lösung 25 mg Pegvisomant.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin
Mannitol (E 421)
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Wasser für Injektionszwecke

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

30 Durchstechflaschen mit Pulver
30 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nach Rekonstitution sofort verwenden. Nur zum einmaligen Gebrauch.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/240/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

SOMAVERT 25 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SOMAVERT 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Pegvisomant

2. WIRKSTOFFE(E)

Jede Durchstechflasche enthält 25 mg Pegvisomant.
Nach der Rekonstitution enthält 1 ml der Lösung 25 mg Pegvisomant.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin
Mannitol (E 421)
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Wasser für Injektionszwecke

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nach Rekonstitution sofort verwenden. Nur zum einmaligen Gebrauch.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/240/009

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

SOMAVERT 25 mg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

SOMAVERT 25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Pegvisomant
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

25 mg

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SOMAVERT 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Pegvisomant

2. WIRKSTOFFE(E)

Jede Durchstechflasche enthält 30 mg Pegvisomant.
Nach der Rekonstitution enthält 1 ml der Lösung 30 mg Pegvisomant.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin
Mannitol (E 421)
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Wasser für Injektionszwecke

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

30 Durchstechflaschen mit Pulver
30 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nach Rekonstitution sofort verwenden. Nur zum einmaligen Gebrauch.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/240/012

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

SOMAVERT 30 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SOMAVERT 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Pegvisomant

2. WIRKSTOFFE(E)

Jede Durchstechflasche enthält 30 mg Pegvisomant.
Nach der Rekonstitution enthält 1 ml der Lösung 30 mg Pegvisomant.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycin
Mannitol (E 421)
Dinatriumhydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Wasser für Injektionszwecke

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten. Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nach Rekonstitution sofort verwenden. Nur zum einmaligen Gebrauch.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/02/240/011

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

SOMAVERT 30 mg

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

SOMAVERT 30 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Pegvisomant
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

30 mg

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT LÖSUNGSMITTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel für SOMAVERT
Subkutane Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor der Anwendung Packungsbeilage lesen.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

8 ml Wasser für Injektionszwecke

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist SOMAVERT und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von SOMAVERT beachten?
3. Wie ist SOMAVERT anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist SOMAVERT aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist SOMAVERT und wofür wird es angewendet?

SOMAVERT wird zur Behandlung der Akromegalie eingesetzt, einer Hormonstörung, die aus einer gesteigerten Sekretion von Wachstumshormon (GH) und IGF-I (Insulin-like Growth Factor I) resultiert. Sie ist gekennzeichnet durch übermäßiges Knochenwachstum, Anschwellen des Weichteilgewebes, Erkrankung des Herzens und damit zusammenhängende Störungen.

SOMAVERT ist ein biotechnologisches Arzneimittel. Der arzneilich wirksame Bestandteil in SOMAVERT, Pegvisomant, ist als ein Rezeptorantagonist des Wachstumshormons bekannt. Diese Stoffe vermindern die Wirkung von GH und senken die Blutspiegel von IGF-I.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von SOMAVERT beachten?

SOMAVERT darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Pegvisomant oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie SOMAVERT anwenden.

- Wenn Sie bei der Anwendung von SOMAVERT Sehstörungen oder Kopfschmerzen entwickeln, suchen Sie sofort Ihren Arzt auf.

- Ihr Arzt oder Ihre Krankenschwester wird die Blutspiegel von IGF-I (Insulin-like Growth Factor I) überwachen und wenn nötig die Dosierung von SOMAVERT anpassen.
- Ihr Arzt sollte die Wachstumshormon-produzierende Geschwulst überwachen, um ein Wachstum rechtzeitig zu erkennen.
- Ihr Arzt oder Ihre Krankenschwester wird während der ersten 6 Behandlungsmonate mit SOMAVERT alle 4 bis 6 Wochen die Leberenzymwerte überprüfen. Wenn Anzeichen für eine Lebererkrankung bestehen bleiben, ist die Behandlung mit SOMAVERT abubrechen.
- Wenn Sie Diabetiker sind, wird Ihr Arzt möglicherweise die Insulinmenge oder die Dosierung anderer Arzneimittel, die Sie anwenden, anpassen müssen.
- Weibliche Patienten müssen auf eine zuverlässige Verhütung achten, da die Fruchtbarkeit erhöht sein kann (siehe auch unten den Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Anwendung von SOMAVERT zusammen mit anderen Arzneimitteln

Teilen Sie Ihrem Arzt unbedingt mit, wenn Sie vorher andere Arzneimittel zur Behandlung der Akromegalie oder Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes angewendet haben.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/ anwenden bzw. kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/ angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Es kann sein, dass Sie im Rahmen Ihrer Behandlung andere Arzneimittel erhalten. Es ist wichtig, dass Sie alle Ihre Arzneimittel ebenso wie SOMAVERT weiter anwenden, es sei denn, es ist Ihnen von Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal anders mitgeteilt worden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Auswirkungen von SOMAVERT bei schwangeren Frauen sind nicht bekannt, und deshalb wird die Anwendung dieses Arzneimittels bei schwangeren Frauen nicht empfohlen. Während einer Behandlung mit Pegvisomant sollten Sie eine Schwangerschaft vermeiden. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie schwanger werden sollten. Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob Pegvisomant in die Muttermilch übergeht. Während der Anwendung von SOMAVERT dürfen Sie nicht stillen, ohne dies mit Ihrem Arzt besprochen zu haben.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

SOMAVERT enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mg Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist SOMAVERT anzuwenden?

Injizieren Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Eine Startdosis von 80 mg Pegvisomant wird subkutan (direkt unter die Haut) durch Ihren Arzt gegeben. Daran anschließend beträgt die übliche tägliche Dosis von Pegvisomant 10 mg, die durch subkutane Injektion (direkt unter die Haut) gegeben wird.

Alle 4 bis 6 Wochen wird Ihr Arzt geeignete Dosisanpassungen in Schritten von 5 mg Pegvisomant pro Tag vornehmen, beruhend auf Ihren sogenannten IGF-I-Serumspiegeln, um einen optimalen Therapieerfolg zu erzielen.

Methode und Art der Anwendung

SOMAVERT wird unter die Haut injiziert. Die Injektion kann selbst gegeben werden oder von einer anderen Person, z. B. von Ihrem Arzt oder dessen Helfer/-in. Die ausführlichen Hinweise zur Injektion am Ende dieser Gebrauchsanweisung sind zu befolgen. Injizieren Sie dieses Arzneimittel so lange, wie es Ihr Arzt verordnet hat.

Dieses Arzneimittel muss vor der Anwendung aufgelöst werden. Die Injektionslösung darf nicht in derselben Spritze oder Durchstechflasche mit einem anderen Arzneimittel gemischt werden.

An der Injektionsstelle kann es zu einer Bildung von Fettgewebe in der Haut kommen. Um dies zu vermeiden, sollten Sie bei jeder Injektion eine etwas andere Einstichstelle wählen, wie es in Schritt 2 der „Anleitung zur Zubereitung und Gabe einer SOMAVERT-Injektion“ in dieser Gebrauchsinformation beschrieben ist. Dadurch erhält Ihre Haut und das Gewebe unter der Haut Zeit, sich von einer Injektion zu erholen, bevor der nächste Einstich an derselben Stelle erfolgt.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung dieses Arzneimittels zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge von SOMAVERT injiziert haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich mehr SOMAVERT injizieren, als von Ihrem Arzt verordnet, ist es unwahrscheinlich, dass dies schwerwiegend ist. Sie sollten trotzdem sofort mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal Kontakt aufnehmen.

Wenn Sie die Anwendung von SOMAVERT vergessen haben

Wenn Sie eine Injektion vergessen haben, injizieren Sie die nächste Dosis, sobald Sie daran denken, und setzen Sie dann die Injektion von SOMAVERT fort, wie von Ihrem Arzt vorgeschrieben. Injizieren Sie nicht die doppelte Menge, wenn Sie die vorherige Dosis vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei einigen Patienten, die SOMAVERT anwenden, wurden leichte bis schwere allergische (Überempfindlichkeits-) Reaktionen beobachtet. Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion können eine oder mehrere der folgenden Beschwerden sein: Schwellung des Gesichts, der Zunge, der Lippen oder des Rachens; Keuchen oder Schwierigkeiten beim Atmen (Stimmritzenkrampf im Kehlkopf); generalisierter Hautausschlag, Nesselausschlag (Urtikaria) oder Juckreiz; oder Schwindel. Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome entwickeln.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) sind:

- erhöhte Werte von Substanzen, die die Leberfunktion messen, werden in Bluttests nachgewiesen,
- erhöhter Blutdruck,
- Durchfall, Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen, Völlegefühl, Magenverstimmung, Blähungen,
- Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, unkontrolliertes Zittern,
- blaue Flecken oder Blutungen an der Einstichstelle, Schmerzen oder Schwellungen an der Einstichstelle, Bildung von Fettgewebe unter der Hautoberfläche an der Einstichstelle, Schwellungen an Armen und Beinen, Schwächegefühl,
- Schwitzen, Juckreiz, Ausschlag,
- Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen,
- erhöhter Cholesterinspiegel, Gewichtszunahme, erhöhter Blutzucker, gesteigerter Appetit,
- grippeähnliche Beschwerden, Müdigkeit,
- abnorme Träume, Schlafprobleme.

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) sind:

- Kurzatmigkeit,
- Blut im Urin, Eiweiß im Urin, mehr Urin, Nierenprobleme,
- Wut, Interesselosigkeit, Verwirrtheitsgefühl, erhöhtes sexuelles Verlangen, Panikattacken, Gedächtnisverlust,
- weniger Blutplättchen, erhöhte oder reduzierte Anzahl weißer Blutkörperchen, Blutungsneigung,
- Fieber, gestörtes Befinden, gestörte Wundheilung,
- Sehstörungen, Augenschmerzen, Innenohrprobleme,
- Schwellungen im Gesicht, trockene Haut, Neigung zu Blutergüssen, Nachtschweiß,
- vermehrt Fette im Blut, erniedrigter Blutzucker,
- Mundtrockenheit, vermehrter Speichelfluss, Zahnprobleme, Hämorrhoiden,
- verringertes Tastempfinden, veränderter Geschmackssinn, Migräne,
- Arthritis.

Etwa 17 % der Patienten entwickeln während der Behandlung Antikörper gegenüber Wachstumshormon. Augenscheinlich verhindern die Antikörper jedoch nicht, dass dieses Arzneimittel wirkt.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist SOMAVERT aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Durchstechflasche und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Zubereitung der SOMAVERT-Lösung sollte diese sofort verwendet werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Lösung trüb ist oder Partikel enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was SOMAVERT enthält

- Der Wirkstoff ist: Pegvisomant.
- SOMAVERT 10 mg: Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 10 mg Pegvisomant. Nach Auflösen mit 1 ml Lösungsmittel enthält 1 ml der Lösung 10 mg Pegvisomant.
- SOMAVERT 15 mg: Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 15 mg Pegvisomant. Nach Auflösen mit 1 ml Lösungsmittel enthält 1 ml der Lösung 15 mg Pegvisomant.
- SOMAVERT 20 mg: Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 20 mg Pegvisomant. Nach Auflösen mit 1 ml Lösungsmittel enthält 1 ml der Lösung 20 mg Pegvisomant.
- SOMAVERT 25 mg: Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 25 mg Pegvisomant. Nach Auflösen mit 1 ml Lösungsmittel enthält 1 ml der Lösung 25 mg Pegvisomant.
- SOMAVERT 30 mg: Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 30 mg Pegvisomant. Nach Auflösen mit 1 ml Lösungsmittel enthält 1 ml der Lösung 30 mg Pegvisomant.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Glycin, Mannitol (E 421), Dinatriumhydrogenphosphat und Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O.
- Das Lösungsmittel ist Wasser für Injektionszwecke. Eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 8 ml Wasser für Injektionszwecke.

Wie SOMAVERT aussieht und Inhalt der Packung

SOMAVERT ist ein Pulver und ein Lösungsmittel für Injektionszwecke in Durchstechflaschen. Das Pulver ist weiß und das Lösungsmittel klar und farblos. Es ist erhältlich als Pulver in einer Durchstechflasche (entweder 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg oder 30 mg Pegvisomant) und Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (8 ml) in Packungsgrößen zu je 1 und je 30 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

Hersteller:

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/ Belgique/ Belgien

Pfizer S.A./ N.V.

Tél/ Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1 800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Luxembourg/ Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél/ Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

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

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 55052000

Κύπρος

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im { Monat JJJJ }.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

ANLEITUNG ZUR ZUBEREITUNG UND GABE EINER SOMAVERT-INJEKTION

Einleitung

Die folgenden Anweisungen erklären, wie SOMAVERT zuzubereiten und zu injizieren ist. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Sie werden von Ihrem Arzt oder dessen Helfer/-in in die Technik der Selbstinjektion eingeführt. Versuchen Sie nicht, selbst zu injizieren, bevor Sie nicht verstanden haben, wie eine Injektion zubereitet und gegeben werden soll. Vor der Anwendung muss das Pulver mit dem Lösungsmittel aufgelöst werden. Diese Injektion darf nicht in derselben Spritze oder Durchstechflasche mit einem anderen Arzneimittel gemischt werden.

SCHRITT 1: MÖGLICHKEITEN DER VORBEREITUNG EINER SOMAVERT-LÖSUNG

Es gibt 2 Möglichkeiten, eine SOMAVERT-Lösung vorzubereiten. Bitte besprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, welche Methode die beste für Sie ist:

- a) Methode mit Adapter auf der Durchstechflasche (MIXJECT) – ist nicht in allen Ländern verfügbar
- b) Methode ohne Adapter auf der Durchstechflasche.

a) METHODE MIT ADAPTER AUF DER DURCHSTECHFLASCHE (MIXJECT)

VORBEREITUNG

- Waschen Sie sorgfältig Ihre Hände.
- Nehmen Sie
 - 1 Durchstechflasche mit Pulver (SOMAVERT),
 - 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke),
 - 1 1-ml-Luer-Lock-Spritze (sowohl für die Zubereitung der SOMAVERT-Lösung als auch zur Gabe der Injektion) wird empfohlen. Es können aber auch andere Spritzengrößen und -typen zur Zubereitung und Injektion von SOMAVERT verwendet werden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker nach weiteren Informationen.
 - 2 MIXJECT-Adapter,
 - 1 abnehmbare Nadel (25 bis 30 Gauge),
 - Tupfer mit Alkohol oder Desinfektionslösung und einen geeigneten Abfallbehälter für gebrauchte Nadeln und Spritzen.
- Prüfen Sie das Verfalldatum auf dem Etikett der Durchstechflasche und dem Etikett der Spritze. Sie dürfen nach dem angegebenen Monat und Jahr nicht verwendet werden.

Nach Auflösen mit 1 ml Lösungsmittel enthält 1 ml der klaren Lösung entweder 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg oder 30 mg Pegvisomant.

ZUBEREITUNG DER SOMAVERT-LÖSUNG ZUR INJEKTION

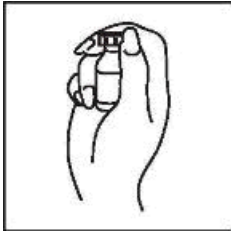


Abbildung 1

1. Entfernen Sie die Schutzkappen aus Plastik von den Oberseiten der beiden Durchstechflaschen mit Lösungsmittel und SOMAVERT (Abb. 1). Achten Sie darauf, dabei nicht die Gummistopfen der Durchstechflaschen zu berühren. Zu diesem Zeitpunkt sind die Stopfen sauber. Wenn die Stopfen berührt oder anderweitig verunreinigt werden, müssen sie mit einem Tupfer mit Desinfektionslösung oder Alkohol gereinigt werden, bevor der Adapter durch den Stopfen gedrückt wird.
2. Öffnen Sie die Verpackung nur eines Adapters durch Ab- bzw. Zurückziehen der Schutzfolie. Lassen Sie den Adapter in der Plastikverpackung und berühren Sie nicht die Spitze des Adapters.

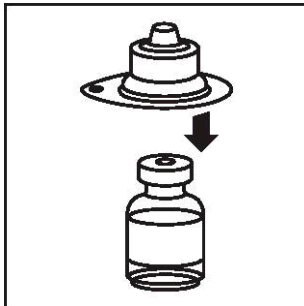


Abbildung 2

3. Halten Sie die Plastikverpackung mit dem Adapter fest und setzen Sie den Adapter auf die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel, indem Sie ihn senkrecht nach unten gegen die flache Oberfläche drücken, bis er einrastet und sein Dorn den Gummistopfen des Lösungsmittels durchbohrt (Abb. 2). Entfernen und entsorgen Sie die Plastikverpackung von dem Adapter.

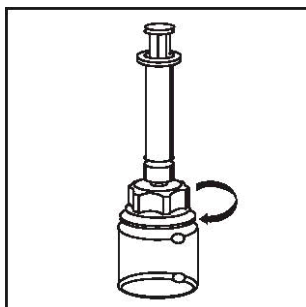


Abbildung 3

4. Nehmen Sie die Spritze aus der Schutzverpackung. Ziehen Sie den Kolben der Spritze heraus bis zur 1-ml-Markierung. Halten Sie mit einer Hand die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel, die auf einer ebenen Fläche steht, fest, und verbinden Sie die Spitze der Spritze mit dem Adapter durch Drehen der Spritze auf den Adapter im Uhrzeigersinn (Abb. 3). Drücken Sie vorsichtig den Kolben nach unten, bis die Luft in die Durchstechflasche injiziert ist.

ZUFÜGEN DES LÖSUNGSMITTELS

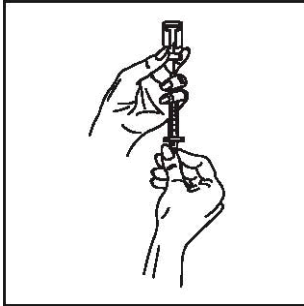


Abbildung 4

5. Nehmen Sie die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel, dem Adapter und der Spritze fest in die Hand. Drehen Sie vorsichtig die Durchstechflasche, den Adapter zusammen mit der Spritze auf den Kopf. Bringen Sie sie auf Augenhöhe (Abb. 4).
6. Bewegen Sie eine Hand vorsichtig die Durchstechflasche entlang nach unten, sodass Sie mit Ihrem Daumen und Zeigefinger sicher den Hals der Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel fassen können und mit Ihren anderen Fingern den oberen Teil der Spritze. Ziehen Sie mit der anderen Hand langsam den Spritzenkolben nach unten bis kurz nach der 1-ml-Markierung.

Prüfen Sie, ob sich in der Lösung in der Spritze Luftblasen befinden. Sind Blasen vorhanden, klopfen Sie an den Spritzenkörper, bis die Blasen in der Spritze nach oben steigen. Drücken Sie vorsichtig den Kolben nach oben, um nur die Luftblasen in die Durchstechflasche zurückzuspritzen. Überprüfen Sie nochmals, dass sich noch 1 ml Lösungsmittel in der Spritze befindet.

Drehen Sie die Durchstechflasche mit dem Adapter und der Spritze vorsichtig und stellen Sie sie aufrecht auf eine saubere Oberfläche. Entfernen Sie die Spritze zu diesem Zeitpunkt nicht vom Adapter.

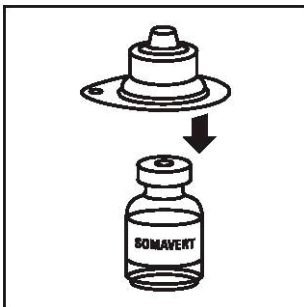


Abbildung 5

7. Wie beim ersten Adapter, öffnen Sie nun die Verpackung des zweiten Adapters durch Zurückziehen der Schutzfolie. Berühren Sie den Adapter nicht. Halten Sie die Plastikverpackung mit dem Adapter fest und setzen Sie den Adapter auf die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel, indem Sie ihn senkrecht nach unten gegen die flache Oberfläche drücken, bis er einrastet und sein Dorn den Gummistopfen des Lösungsmittels durchbohrt (Abb. 5). Entfernen und entsorgen Sie die Plastikverpackung von dem Adapter.

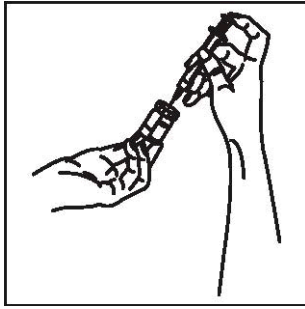


Abbildung 6

8. Nehmen Sie die Spritze von der Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel ab (durch Drehen gegen den Uhrzeigersinn) und setzen Sie sie auf die Flasche mit SOMAVERT (durch Drehen im Uhrzeigersinn). Neigen Sie die SOMAVERT-Flasche mit dem aufgesetzten Adapter und der Spritze etwas zur Seite und injizieren Sie das Lösungsmittel langsam in die SOMAVERT-Flasche (Abb. 6). Bitte entsorgen Sie die Durchstechflasche des Lösungsmittels nach Anweisung Ihres Arztes oder Apothekers.

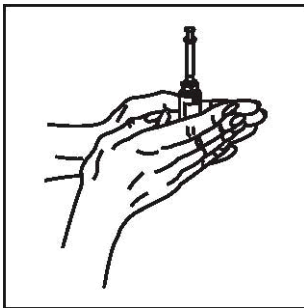


Abbildung 7

9. Halten Sie die SOMAVERT-Durchstechflasche mit aufgesetztem Adapter und Spritze aufrecht zwischen Ihren Händen und rollen Sie sie vorsichtig, um das Pulver aufzulösen (Abb. 7). **SCHÜTTELN SIE DIE DURCHSTECHFLASCHE NICHT.** Wenn das Pulver gelöst ist, muss die Lösung klar sein. Injizieren Sie die Lösung nicht, wenn sie trüb oder nicht klar ist. Informieren Sie Ihre Apotheke und fragen Sie nach einer Durchstechflasche als Ersatz. Werfen Sie die Durchstechflasche nicht weg, da der Apotheker die Rückgabe verlangen könnte.

VORBEREITUNG DER INJEKTION

10. Nehmen Sie die Durchstechflasche mit der zubereiteten SOMAVERT-Lösung, dem Adapter und der Spritze fest in die Hand. Drehen Sie vorsichtig die Durchstechflasche mit dem Adapter und der Spritze auf den Kopf. Bringen Sie sie auf Augenhöhe.

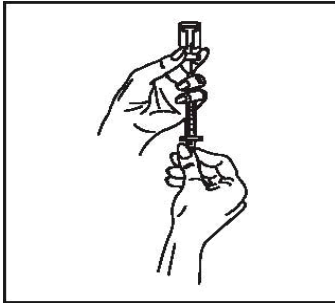


Abbildung 8

11. Wie zuvor, bewegen Sie eine Hand vorsichtig die Durchstechflasche entlang nach unten, sodass Sie mit Ihrem Daumen und Zeigefinger sicher den Hals der Durchstechflasche fassen können und mit Ihren anderen Fingern den oberen Teil der Spritze. Ziehen Sie mit der anderen Hand den Kolben der Spritze langsam nach unten, um den Inhalt der Durchstechflasche (1 ml) vollständig herauszuziehen (Abb. 8).

Prüfen Sie die Spritze visuell auf Luftblasen. Sind solche vorhanden, klopfen Sie an den Spritzenkörper, bis die Blasen in der Spritze nach oben steigen. Drücken Sie den Kolben vorsichtig nach oben, um nur die Luftblasen in die Durchstechflasche zurückzuspritzen. Überprüfen Sie nochmals, dass sich noch 1 ml Lösung in der Spritze befindet. Drehen Sie die Durchstechflasche mit der zubereiteten SOMAVERT-Lösung, dem Adapter und der Spritze vorsichtig und stellen Sie sie aufrecht auf eine saubere Oberfläche. Entfernen Sie die Spritze zu diesem Zeitpunkt nicht vom Adapter.

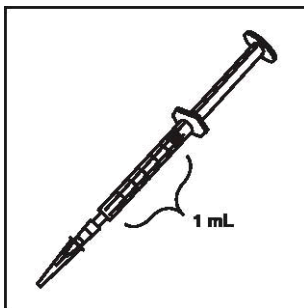


Abbildung 9

12. Öffnen Sie die Verpackung der Nadel so, dass nur das Ende der Nadel heraussteht, das mit der Spritze verbunden werden soll. Die Nadel wird also teilweise in der Schutzverpackung gelassen. Legen Sie die Nadel mit der Schutzverpackung auf den Tisch. Nehmen Sie die Spritze durch Drehen gegen den Uhrzeigersinn vom Adapter/Verbindungsstück ab. Entfernen Sie die Schutzverpackung vollständig und stecken Sie die Nadel auf die Spritze. Lassen Sie die Plastikkappe so lange auf der Nadel, bis die Injektionsstelle vorbereitet ist (Abb. 9). Sobald die Lösung vorbereitet ist, sollte SOMAVERT sofort angewendet werden. Bitte fahren Sie mit „SCHRITT 2 GABE DER INJEKTION“ fort.

b) METHODE OHNE ADAPTER AUF DER DURCHSTECHFLASCHE

VORBEREITUNG

- Waschen Sie sorgfältig Ihre Hände.
- Nehmen Sie eine Durchstechflasche mit Pulver (SOMAVERT) und eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke), eine 3-ml-Spritze mit einer abnehmbaren 21G-1“-Nadel, eine Standard-1-ml-Insulinspritze, einen Tupfer mit Alkohol oder Desinfektionslösung und einen geeigneten Abfallbehälter für gebrauchte Nadeln.
- Prüfen Sie das Verfalldatum auf dem Etikett der Durchstechflasche und dem Etikett der Spritze. Sie dürfen nach dem angegebenen Monat und Jahr nicht verwendet werden.

Nach Auflösen mit 1 ml Lösungsmittel enthält 1 ml der klaren Lösung entweder 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg oder 30 mg Pegvisomant.

ZUBEREITUNG DER SOMAVERT-DOSIS ZUR INJEKTION

Entfernen Sie die Schutzkappen aus Plastik von den Oberseiten der beiden Durchstechflaschen. Achten Sie darauf, dabei nicht die Gummistopfen der Durchstechflaschen zu berühren. Zu diesem Zeitpunkt sind die Stopfen sauber. Wenn die Stopfen berührt oder anderweitig verunreinigt werden, müssen sie mit einem Tupfer mit Desinfektionslösung oder Alkohol gereinigt werden, bevor die Nadel durch den Stopfen gestochen wird.

Entfernen Sie vorsichtig die Kappe von der Nadel der größeren Spritze (3 ml). Dies ist die Lösungsmittel-Spritze.

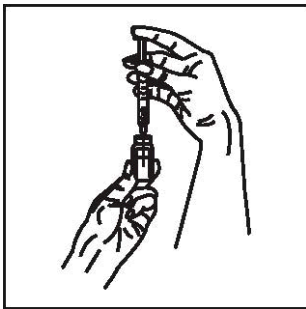


Abbildung 1

1. Ziehen Sie den Kolben der Lösungsmittel-Spritze heraus bis zur 1-ml-Markierung. Halten Sie mit einer Hand die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel fest und stechen Sie mit der anderen Hand die Nadel der Lösungsmittel-Spritze gerade in der Mitte des Gummistopfens tief in die Durchstechflasche. Drücken Sie vorsichtig den Kolben nach unten, bis die Luft in die Durchstechflasche injiziert ist (Abb. 1).

ZUFÜGEN DES LÖSUNGSMITTELS

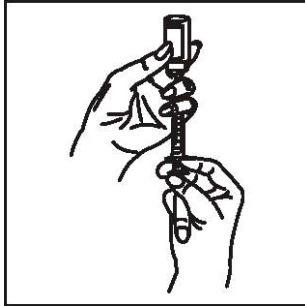


Abbildung 2

2. Nehmen Sie die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel und der Spritze fest in die Hand, während die Nadel noch tief in der Durchstechflasche steckt. Drehen Sie vorsichtig die Durchstechflasche zusammen mit der Spritze auf den Kopf. Bringen Sie sie auf Augenhöhe (Abb. 2).

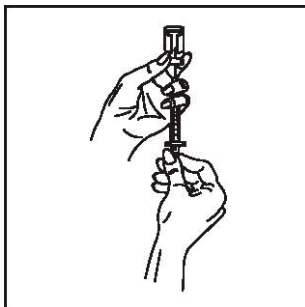


Abbildung 3

3. Bewegen Sie eine Hand vorsichtig die Durchstechflasche entlang nach unten, sodass Sie mit Ihrem Daumen und Zeigefinger sicher den Hals der Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel fassen können und mit Ihren anderen Fingern den oberen Teil der Spritze. Ziehen Sie mit der anderen Hand langsam den Spritzenkolben nach unten bis kurz nach der 1-ml-Markierung.

Prüfen Sie, ob sich in der Lösung in der Spritze Luftblasen befinden. Sind Blasen vorhanden, klopfen Sie an den Spritzenkörper, bis die Blasen in der Spritze nach oben steigen. Drücken Sie vorsichtig den Kolben nach oben, um nur die Luftblasen in die Durchstechflasche zurückzuspritzen. Überprüfen Sie nochmals, dass sich noch 1 ml Lösungsmittel in der Spritze befindet, ziehen Sie dann die Nadel von der Durchstechflasche ab (Abb. 3).

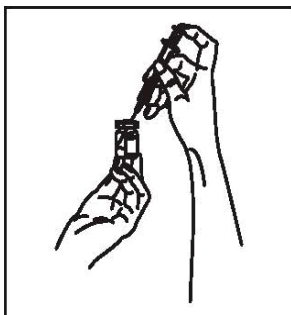


Abbildung 4

4. Stechen Sie die Nadel der Lösungsmittel-Spritze senkrecht durch den Stopfen der Durchstechflasche mit Pulver (SOMAVERT). Halten Sie die Spritze schräg zur Seite, injizieren Sie vorsichtig das Lösungsmittel entlang der Innenseite der Durchstechflasche mit SOMAVERT. Wenn die Lösungsmittel-Spritze leer ist, ziehen Sie sie von der Durchstechflasche ab. Entsorgen Sie die Lösungsmittel-Durchstechflasche, die Spritze und die Nadel nach Anweisung Ihres medizinischen Betreuers (Abb. 4).

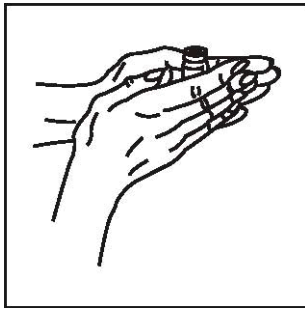


Abbildung 5

5. Halten Sie die SOMAVERT-Durchstechflasche aufrecht zwischen Ihren Händen und rollen Sie sie vorsichtig, um das Pulver aufzulösen. **SCHÜTTELN SIE DIE DURCHSTECHFLASCHE NICHT.** Wenn das Pulver gelöst ist, muss die Lösung klar sein. Injizieren Sie die Lösung nicht, wenn sie trüb oder nicht klar ist. Informieren Sie Ihre Apotheke und fragen Sie nach einer Durchstechflasche als Ersatz. Werfen Sie die Durchstechflasche nicht weg, da der Apotheker die Rückgabe verlangen könnte. **Injizieren Sie SOMAVERT sofort** (Abb. 5).

VORBEREITUNG DER INJEKTION

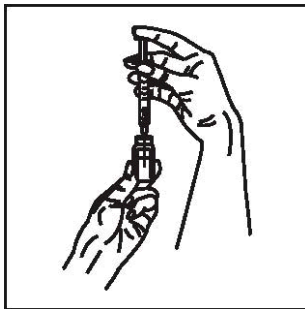


Abbildung 6

6. Reinigen Sie den Gummistopfen der Durchstechflasche von SOMAVERT mit einem Tupfer mit Desinfektionslösung oder Alkohol. Entfernen Sie die Kappe von der Nadel auf der 1-ml-Spritze. Ziehen Sie den Spritzenkolben bis zur 1-ml-Markierung heraus. Halten Sie die Durchstechflasche mit einer Hand sicher fest. Stechen Sie mit der anderen Hand die Nadel gerade durch die Mitte des Gummistopfens tief in die Durchstechflasche. Drücken Sie vorsichtig den Kolben nach unten, bis die Luft in die Durchstechflasche injiziert ist. Nehmen Sie die Durchstechflasche mit der Spritze fest in die Hand, während die Nadel noch tief in der Durchstechflasche steckt. Drehen Sie die Durchstechflasche zusammen mit der Spritze vorsichtig auf den Kopf. Bringen Sie sie auf Augenhöhe (Abb. 6).

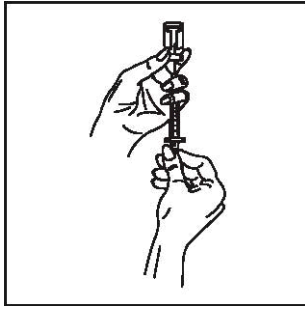


Abbildung 7

7. Wie zuvor, bewegen Sie eine Hand vorsichtig die Durchstechflasche entlang nach unten, sodass Sie mit Ihrem Daumen und Zeigefinger sicher den Hals der Durchstechflasche fassen können und mit Ihren anderen Fingern den oberen Teil der Spritze. Ziehen Sie mit der anderen Hand den Kolben der Spritze langsam nach unten, um den Inhalt der Durchstechflasche (1 ml) vollständig herauszuziehen. Um die Nadelspitze in der Lösung zu halten, müssen Sie diese eventuell langsam aus dem Gummistopfen herausziehen, um die Flüssigkeit zu entnehmen.

Prüfen Sie die Spritze visuell auf Luftblasen. Sind solche vorhanden, klopfen Sie an den Spritzenkörper, bis die Blasen in der Spritze nach oben steigen. Drücken Sie den Kolben vorsichtig nach oben, um nur die Luftblasen in die Durchstechflasche zurückzuspritzen. Überprüfen Sie nochmals, dass sich noch 1 ml Lösung in der Spritze befindet, ziehen Sie die Nadel dann von der Durchstechflasche ab (Abb. 7).

SCHRITT 2: GABE DER INJEKTION

Wählen Sie eine Injektionsstelle am Oberarm, Oberschenkel, Bauch oder Gesäß. Wechseln Sie jeden Tag mit jeder Injektion die Injektionsstelle. Es kann hilfreich sein, sich jeden Tag die Injektionsstelle zu notieren, wenn Sie sich Ihre tägliche Dosis an SOMAVERT injizieren. Verwenden Sie keine Stelle, an der ein Hautausschlag vorliegt oder die Haut rissig ist, oder an der ein Bluterguss oder eine Schwellung vorliegt.

Reinigen Sie die Stelle mit einer Desinfektionslösung oder Alkohol, lassen Sie die Haut vor der Injektion des Arzneimittels trocknen.

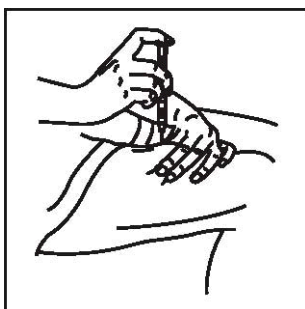


Abbildung A

- a. Heben Sie mit einer Hand die Haut an der Injektionsstelle leicht an. Halten Sie die Spritze in der anderen Hand und stechen Sie die Nadel mit einer einzigen ruhigen Bewegung vollständig gerade (im 90-Grad-Winkel) in die Haut (Abb. A).

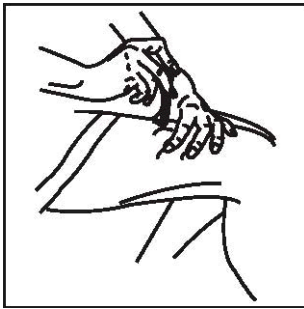


Abbildung B

- b. Achten Sie darauf, dass die Nadel immer vollständig in der Haut verbleibt, während Sie den Spritzenkolben langsam nach unten drücken, bis die Spritze leer ist.

Lassen Sie die angehobene Haut los, und ziehen Sie die Nadel gerade heraus (Abb. B).



Abbildung C

- c. Reiben Sie die Injektionsstelle nicht. Es kann eine kleine Blutung auftreten. Wenn erforderlich, legen Sie einen sauberen, trockenen Baumwolltupfer auf die Stelle und drücken Sie leicht für 1 bis 2 Minuten oder bis es aufgehört hat zu bluten (Abb. C).

ENTSORGUNG DER HILFSMITTEL

Die Spritze und die Nadel dürfen **NIEMALS** wiederverwendet werden. Die Entsorgung der Nadel und der Spritze soll nach Anweisung Ihres Arztes, Ihrer Krankenschwester oder Ihres Apothekers und entsprechend den nationalen Gesetzen zu Gesundheit und Sicherheit erfolgen.

Alle Fragen sollten mit einem Arzt, einer Krankenschwester oder einem Apotheker besprochen werden, die mit SOMAVERT vertraut sind.