

Somavert®

Pfizer Brasil Ltda.
Pó Liofilizado Injetável
10 mg ou 15 mg



**SOMAVERT®
pegvisomanto**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Somavert®

Nome genérico: pegvisomanto

APRESENTAÇÕES

Somavert® 10 mg ou 15 mg pó liofilizado injetável, em embalagens contendo 30 frascos-ampola + 30 frascos-ampola de diluente.

Somavert® 10 mg ou 15 mg pó liofilizado injetável, em embalagens contendo 30 frascos-ampola + 30 seringas preenchidas com diluente.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de Somavert® 10 mg ou 15 mg contém o equivalente a 10 mg ou 15 mg de pegvisomanto, respectivamente.

Após a reconstituição de Somavert® 10 mg ou 15 mg, 1 mL da solução contém 10 mg ou 15 mg de pegvisomanto, respectivamente.

Excipientes: glicina, manitol, fosfato de sódio dibásico e fosfato de sódio monobásico monoidratado.

Apresentação com diluente em frasco ampola: Cada frasco-ampola de diluente contém 8 mL de água para injetáveis.

Apresentação com diluente em seringa preenchida: Cada seringa preenchida com diluente contém 1 mL de água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Somavert® (pegvisomanto) é indicado para o tratamento da acromegalia em pacientes que apresentaram resposta inadequada à cirurgia e/ou à radioterapia e para aqueles pacientes cujo tratamento médico apropriado com análogos da somatostatina não normalizou as concentrações séricas de IGF-1 ou não foi tolerado.

O objetivo do tratamento com Somavert® é normalizar os níveis séricos de IGF-1.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um total de cento e doze pacientes (63 homens e 49 mulheres) com acromegalia participaram de estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, durante 12 semanas, comparando placebo e pegvisomanto. A média de idade \pm DP foi de 48 ± 14 anos e a duração média da acromegalia foi de 8 ± 8 anos. Noventa e três pacientes já haviam passado por cirurgia hipofisária, dos quais 57 também haviam sido tratados com terapia de radiação convencional. Seis pacientes haviam sido submetidos à irradiação sem cirurgia, nove pacientes receberam apenas terapia medicamentosa, e quatro pacientes não tinham recebido nenhuma terapia anterior.

Os indivíduos foram qualificados a participar do estudo se a dosagem de níveis séricos de IGF-1 fosse $\geq 1,3$ vez o limite superior do intervalo ajustado para a idade média no mínimo de duas semanas após a descontinuação da terapia com análogo de somatostatina e cinco semanas depois da descontinuação da terapia com agonista de dopamina. Os pacientes foram então randomizados para a visita de baseline de um dos quatro tratamentos: placebo (n=32), 10 mg/dia (n=26), 15 mg/dia (n=26) ou 20 mg/dia (n=28). O desfecho primário de eficácia foi a alteração da porcentagem em concentração do IGF-1 desde o baseline até a semana 12. Estes 3 grupos que receberam pegvisomanto demonstraram reduções estatisticamente significativas nos níveis séricos de IGF-1 ($p < 0,01$) comparado com o grupo de placebo (Tabela 1).

Tabela 1 – Alteração média percentual de IGF-1 da baseline até a semana 12 para população avaliada por intenção de tratamento

	Placebo n=31	pegvisomanto		
		10 mg/dia n=26	15 mg/dia n=26	20 mg/dia n=28
Média baseline IGF-1 (ng/mL) (DP)	670 (288)	627 (251)	649 (293)	732 (205)
Alteração média percentual a partir da baseline em IGF-1 (DP)	-4,0 (17)	-27 (28)	-48 (26)	-63 (21)

* $p < 0,01$; n=número de pacientes; DP=desvio padrão

Comparado com placebo, em todas as visitas no início do tratamento, houve também reduções nos níveis séricos de IGF-1 livre, de IGFBP-3 e de ALS (vide Figura 1).

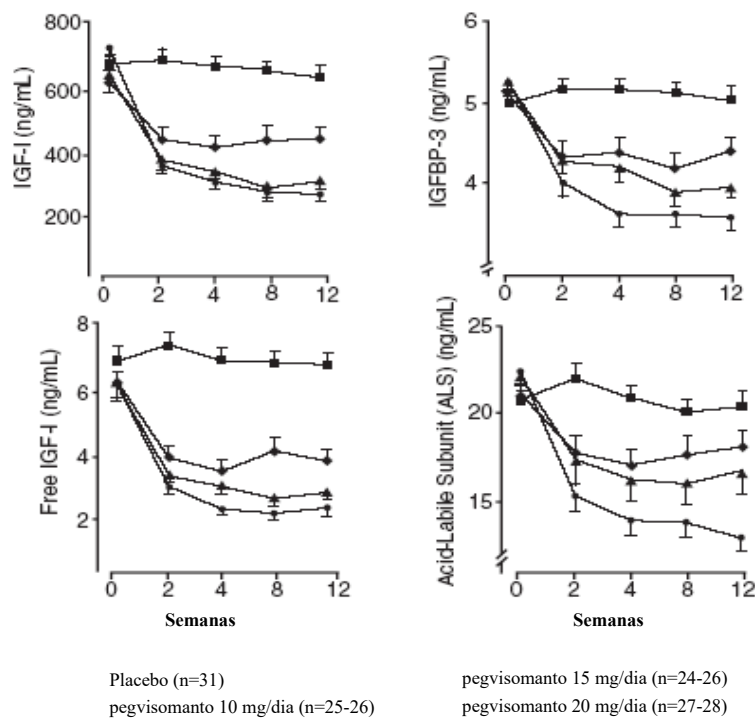


Figura 1 – Efeitos do pegvisomanto em marcadores séricos (média ± erro padrão)

Após 12 semanas de tratamento, as seguintes porcentagens de pacientes tiveram IGF-1 normalizada (vide Figura 2):

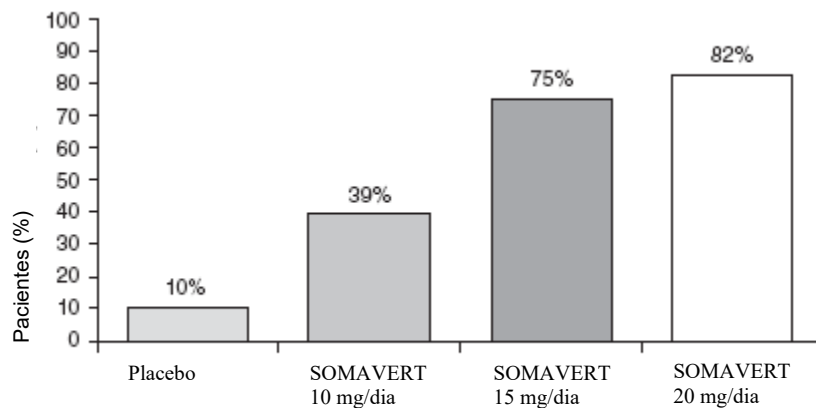


Figura 2 – Porcentagem de pacientes cujos níveis de IGF-1 normalizaram após 12 semanas de tratamento

A tabela 2 mostra os efeitos do tratamento com pegvisomanto no tamanho do anel (tamanho padrão de joalheiro europeu) e nos sinais e sintomas de acromegalia. Cada escore individual foi baseado em uma escala ordinal de nove pontos (0=ausente e 8=grave e incapacitante) e o escore total foi derivado da soma dos escores individuais.

Tabela 2 – Alteração média percentual, a partir da baseline (DP) até a semana 12, para o tamanho do anel e sinais e sintomas de acromegalia

	Placebo n=30	pegvisomanto		
		10 mg/dia n=26	15 mg/dia n=24-25	20 mg/dia n=26-27
Tamanho do Anel	-0,1 (2,3)	-0,8 (1,6)	-1,9 (2,0)	-2,5 (3,3)
Escore total para sinais e sintomas de acromegalia	1,3 (6,0)	-2,5 (4,3)	-4,4 (5,9)	-4,7 (4,7)
Edema de tecidos moles	0,3 (2,3)	-0,7 (1,6)	-1,2 (2,3)	-1,3 (1,3)
Artralgia	0,1 (1,8)	-0,3 (1,8)	-0,5 (2,5)	-0,4 (2,1)
Cefaleia	0,1 (1,7)	-0,4 (1,6)	-0,3 (1,4)	-0,3 (2,0)
Transpiração	0,1 (1,7)	-0,6 (1,6)	-1,1 (1,3)	-1,7 (1,6)
Fadiga	0,7 (1,5)	-0,5 (1,4)	-1,3 (1,7)	-1,0 (1,6)

Assim como medido nos ensaios dos estudos utilizando antibióticos que não apresentam reação cruzada com pegvisomanto, as concentrações séricas do hormônio do crescimento aumentaram em duas semanas após o início do tratamento com pegvisomanto. O maior aumento da concentração do hormônio do crescimento foi observado nos pacientes tratados com pegvisomanto 20 mg/dia. Este efeito é provavelmente devido à diminuição da inibição do hormônio do crescimento assim como a redução dos níveis séricos de IGF-1. Como mostrado na Figura 3, quando pacientes com acromegalia receberam uma dose de ataque de pegvisomanto seguida por uma dose fixa diária, a elevação do hormônio do crescimento foi inversamente proporcional à queda em IGF-1 e geralmente estabilizou na semana 2.

No estudo de extensão, a redução observada na concentração sérica do IGF-1 nos meses 12 e 18 são similares aos observados nos pacientes tratados com pegvisomanto na dose de 20 mg/dia nas primeiras 12 semanas. As concentrações séricas do hormônio do crescimento (GH) também permaneceram estáveis em pacientes tratados com pegvisomanto por até 18 meses.

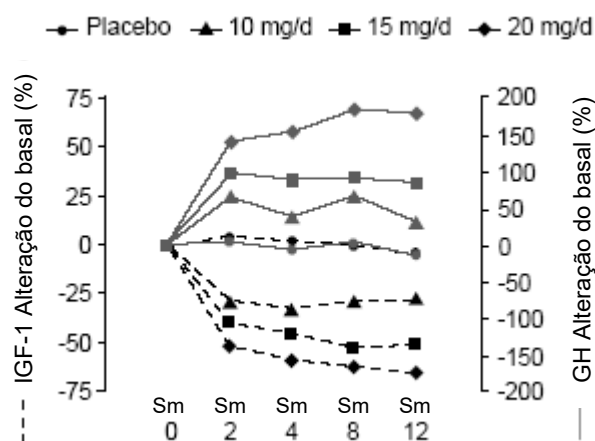


Figura 3 – Alteração percentual nas concentrações séricas do hormônio de crescimento e IGF-1 (Sm=semana)

Na extensão open-label do estudo clínico, 160 indivíduos tiveram média de exposição de tratamento de 425 dias. O tratamento com pegvisomanto foi em geral bem tolerado. Apenas 2 pacientes apresentaram aumento nos níveis de enzimas hepáticas e descontinuaram o tratamento. Dos 90 pacientes acompanhados por mais de 12 meses de tratamento, 87 atingiram normalidade na concentração de IGF-1 (97%). Foi realizado estudo de coorte aberto, de longa duração, com 38 pacientes acromegálicos, durante pelo menos 12 meses consecutivos de

administração diária de pegvisomanto (média = 55 semanas) e titulação da dose. A concentração média de IGF-1 neste estudo caiu de 917 ng/mL (\pm 356) para 299 ng/mL (\pm 134) no grupo tratado com pegvisomanto, com 92% atingindo uma concentração normal de IGF-1 (ajustada para a idade).

Referências

1. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med*. 2000 Apr 20;342(16):1171-7.
2. Drake WM, Parkinson C, Akker SA, et al. Successful treatment of resistant acromegaly with a growth hormone receptor antagonist. *Eur J Endocrinol*. 2001 Oct;145(4):451-6.
3. Parkinson C and Trainer J. Pegvisomant: a growth hormone receptor antagonist for the treatment of acromegaly. *Growth hormone & IGF Research*, 2000. Supplement B, S119-23.
4. Van der Lely et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001;358:1754-9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O pegvisomanto liga-se seletivamente aos receptores de GH na membrana celular e não reage de forma cruzada com outros 19 receptores de citocinas testadas, incluindo a prolactina. O pegvisomanto leva a reduções na concentração sérica de IGF-1, IGF-1 livre, IGFBP-3 e subunidade ácido lábil de IGF-1.

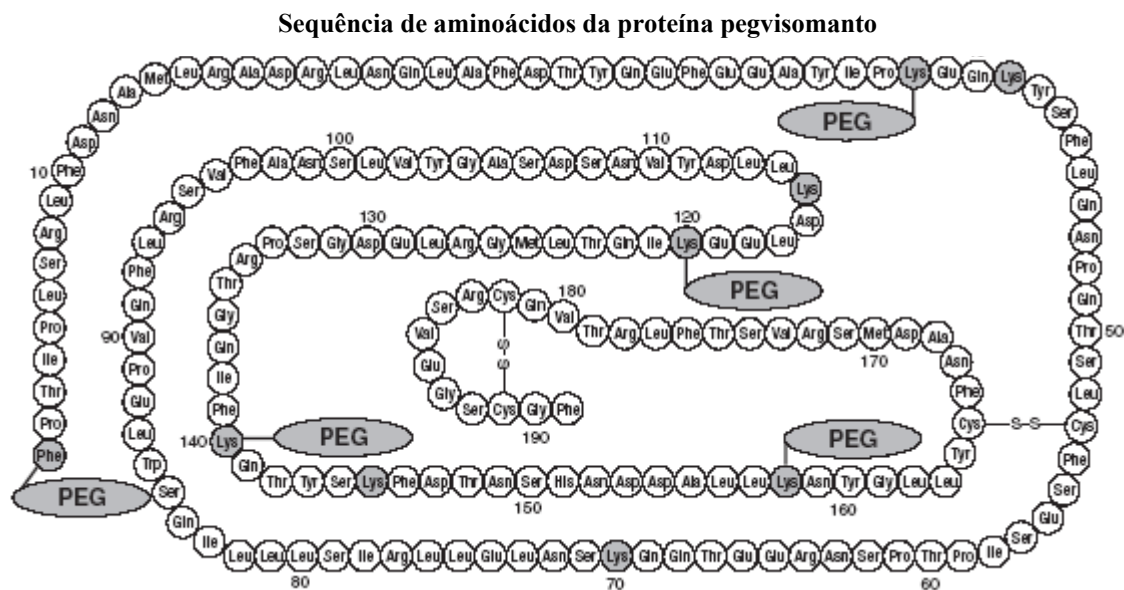


Figura 4 – Os resíduos marcados indicam sítios de ligação PEG (Phe1, Lys38, Lys41, Lys70, Lys115, Lys120, Lys140, Lys145, Lys158)

O pegvisomanto liga-se seletivamente aos receptores do hormônio de crescimento na superfície das células, bloqueando a ligação do hormônio de crescimento endógeno, interferindo, dessa forma, na transdução do sinal intracelular do hormônio de crescimento. A inibição da ação do hormônio de crescimento pelo pegvisomanto leva à redução das concentrações séricas do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-1), bem como das outras proteínas séricas responsivas ao hormônio de crescimento, incluindo a subunidade ácido-lábil do IGF-1 (ALS) e a proteína de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina-3 (IGFBP-3).



Eficácia clínica e segurança

Em diferentes estudos e também no Acrostudy, o pegvisomanto normalizou os níveis de IGF-1 em uma alta porcentagem de pacientes (>70%) e diminuiu significativamente os níveis de glicose plasmática em jejum (FPG) e insulina plasmática em jejum (FPI).

O pegvisomanto também melhora a sensibilidade à insulina, provavelmente devido a um bloqueio dos receptores de GH nos tecidos, principalmente no fígado e também no tecido adiposo, rins e músculos esqueléticos, removendo assim o efeito prejudicial do GH na sinalização da insulina, lipólise e gliconeogênese. No entanto, o mecanismo de ação de todos esses efeitos não é conhecido com certeza. Pode ser necessária uma diminuição das doses de insulina ou de medicamentos hipoglicemiantes em pacientes acromegálicos com diabetes mellitus (vide item 5. Advertências e Precauções e item 6. Interações Medicamentosas).

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: após administração subcutânea, concentrações séricas máximas de pegvisomanto são atingidas em 33 a 77 horas após a administração. O nível médio de absorção de uma dose subcutânea de 20 mg foi de 57% em relação a uma dose intravenosa de 10 mg.

Distribuição: o volume aparente médio de distribuição do pegvisomanto é de 7 L (com coeficiente de variação de 12%), o que sugere que o pegvisomanto não seja extensivamente distribuído entre os tecidos. Após administração subcutânea única, a exposição ao pegvisomanto ($C_{m\acute{a}x}$, AUC) aumenta desproporcionalmente com o aumento da dose. As concentrações sanguíneas médias (\pm SEM) de pegvisomanto após 12 semanas de tratamento com doses diárias de 10, 15 e 20 mg foram de, respectivamente, 6.600 ± 1.330 ; 16.000 ± 2.200 ; e 27.000 ± 3.100 ng/mL.

Metabolismo e eliminação: a molécula de pegvisomanto contém ligações covalentes a polímeros de polietilenoglicol, o que torna a velocidade de clearance reduzida. O clearance de pegvisomanto observado após doses múltiplas é mais baixo do que o observado após uma única dose. O clearance sistêmico corporal médio de pegvisomanto após doses múltiplas subcutâneas de 10 a 20 mg/dia varia de 36 a 28 mL/h, respectivamente. O clearance de pegvisomanto costuma aumentar de acordo com o peso corporal. O pegvisomanto é eliminado do soro sanguíneo com uma meia-vida de aproximadamente 6 dias, tanto após dose única como doses múltiplas. Menos de 1% da dose administrada é recuperada na urina após 96 horas. A rota de eliminação do pegvisomanto não foi estudada em humanos.

Populações especiais:

Renal: nenhum estudo farmacocinético foi conduzido em pacientes com insuficiência renal.

Hepático: nenhum estudo farmacocinético foi conduzido em pacientes com insuficiência hepática.

Geriátrico: nenhum estudo farmacocinético foi conduzido em pacientes idosos.

Pediátrico: nenhum estudo farmacocinético foi conduzido em pacientes pediátricos.

Gênero: nenhum efeito farmacocinético relacionado ao gênero (sexo masculino ou feminino) dos pacientes foi observado durante a análise farmacocinética de uma população.

Etnia: efeitos farmacocinéticos do pegvisomanto relacionados à etnia não foram estudados.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

Os dados pré-clínicos não revelaram riscos especiais para humanos com base nos estudos convencionais de toxicidade de dose repetida em ratos e macacos e de potencial carcinogênico em ratos. No entanto, devido à resposta farmacológica acentuada em macacos, não foram estudadas exposições sistêmicas mais elevadas do que aquelas atingidas em pacientes nas doses terapêuticas.

Histiocitomas fibrosos malignos associados a fibrose e inflamação histiocítica foram observados nos locais de injeção em machos no estudo de carcinogenicidade em ratos em níveis de exposição equivalentes a três vezes a exposição humana com base nas concentrações plasmáticas médias em dois estudos de longo prazo com uma dose diária de 30 mg. A relevância desta resposta para os seres humanos é atualmente desconhecida. O aumento da incidência de tumores no local da injeção foi provavelmente causado por irritação e alta sensibilidade do rato a injeções subcutâneas repetidas.

Os efeitos do pegvisomanto no início do desenvolvimento embrionário e no desenvolvimento embrio-fetal foram avaliados em dois estudos separados, realizados em coelhas prenhas com pegvisomanto em doses subcutâneas de 1, 3 e 10 mg/kg/dia. Não houve evidência de efeitos teratogênicos associados à administração de pegvisomanto durante a organogênese. Na dose de 10 mg/kg/dia (6 vezes a dose terapêutica humana máxima com base na área da superfície corporal), foi observado um aumento na perda pós-implantação quando o pegvisomanto foi administrado a partir de GD 0-7. Não foram realizados estudos de fertilidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Somavert® é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como os tumores hipofisários secretores de hormônio do crescimento podem às vezes se expandir, causando sérias complicações (por exemplo, defeitos do campo visual), é essencial que todos os pacientes sejam cuidadosamente monitorados. Se houver evidência de expansão do tumor, procedimentos alternativos podem ser aconselháveis.

Antes de iniciar o pegvisomanto, os pacientes devem ter uma avaliação dos níveis basais dos testes hepáticos [alanina aminotransferase sérica (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina total sérica BT) e fosfatase alcalina (FA)]. O tratamento com pegvisomanto não deve ser iniciado ou continuado caso o paciente apresente sinais de doenças no fígado, a menos que uma detalhada avaliação hepática seja realizada. Para recomendações relativas ao início de pegvisomanto baseado nos testes hepáticos basais e recomendações para monitorização dos testes hepáticos enquanto utiliza pegvisomanto, consulte a Tabela 3.

Tabela 3: Recomendações para o início do tratamento com pegvisomanto com base nos testes hepáticos basais e para monitorização periódica dos testes hepáticos durante o tratamento com pegvisomanto

Níveis basais de Testes Hepáticos	Recomendações
Normal	<ul style="list-style-type: none">• Pode tratar com pegvisomanto.• As concentrações séricas de ALT e AST devem ser monitoradas em intervalos de 4 a 6 semanas durante os primeiros 6 meses de tratamento com pegvisomanto ou a qualquer momento em pacientes que apresentem sintomas sugestivos de hepatite.
Elevado, mas menor ou igual a 3 vezes o LSN	<ul style="list-style-type: none">• Pode tratar com pegvisomanto; no entanto, monitore os testes hepáticos mensalmente por pelo menos 1 ano após o início da terapia e, em seguida, duas vezes no ano seguinte.
Maior que 3 vezes o LSN	<ul style="list-style-type: none">• Não trate com o pegvisomanto até que uma investigação abrangente estabeleça a causa da disfunção do fígado do paciente.• Determinar se a colelitíase ou coledocolitíase está presente, particularmente em pacientes com histórico de terapia prévia com análogos de somatostatina.• Com base na avaliação, considere o início da terapia com pegvisomanto.• Se optar pelo tratamento, os testes hepáticos e os sintomas clínicos devem ser monitorados de perto.

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; LT = teste hepático; LSN = limite superior da normalidade.

Se um paciente desenvolve elevações de testes hepáticos, ou qualquer outro sinal ou sintoma de disfunção hepática enquanto receber pegvisomanto, é recomendado o seguinte gerenciamento do paciente (vide Tabela 4):

Tabela 4 – Recomendações clínicas durante o tratamento com pegvisomanto baseado nos resultados anormais de testes hepáticos

Níveis dos Testes Hepáticos e Sinais/Sintomas Clínicos	Recomendações
Elevado, mas menor ou igual a 3 vezes o LSN.	Tratamento com pegvisomanto pode ser continuado. Entretanto, deve-se monitorar mensalmente os testes hepáticos para determinar se ocorreram outros aumentos.
Maior que 3, porém menor que 5 vezes o LSN (sem sinais/sintomas de hepatite, ou outra doença hepática ou aumento da concentração de bilirrubina sérica total - TBIL)	Tratamento com pegvisomanto pode ser continuado. Entretanto, deve-se monitorar semanalmente os testes hepáticos para determinar se ocorreram outros aumentos (veja abaixo). Realizar uma avaliação hepática abrangente para discernir se está presente uma causa alternativa de disfunção hepática.
Pelo menos 5 vezes o LSN ou elevação das transaminases de pelo menos 3 vezes o LSN associado com qualquer aumento na concentração de bilirrubina sérica total (TBIL) (com ou sem sinais/sintomas de hepatite ou outra doença hepática)	Descontinuar pegvisomanto imediatamente. Realizar uma avaliação hepática abrangente, incluindo testes hepáticos para determinar quando e se os níveis séricos retornaram ao normal. Se os testes hepáticos normalizarem (sem considerar a descoberta de uma causa alternativa de disfunção hepática) deve-se ter cautela no reinício do tratamento com pegvisomanto, com monitoramento frequente dos testes hepáticos.
Sinais ou sintomas sugestivos de hepatite ou outra doença hepática (por ex.: icterícia, bilirrubinúria, fadiga, náusea, vômito, dor no quadrante superior direito, ascite, edema inexplicável e predisposição para hematomas)	Realizar imediatamente avaliação hepática exaustiva. Se for confirmada doença hepática, pegvisomanto deve ser descontinuado.

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; LT = teste hepático; TBIL= concentração de bilirrubina sérica total LSN = limite superior da normalidade.

O pegvisomanto produz uma reação cruzada com os testes disponíveis no mercado para dosagem dos níveis séricos de hormônio do crescimento, resultando em níveis séricos superestimados deste hormônio. Além disso, o próprio tratamento com pegvisomanto produz elevação nos níveis de hormônio do crescimento. Desta maneira, os níveis séricos de hormônio do crescimento não devem ser utilizados para avaliar o tratamento com pegvisomanto. Em contrapartida, as concentrações séricas de IGF-1 devem ser monitoradas e mantidas dentro do intervalo normal ajustado para a idade.

O pegvisomanto é um antagonista potente da ação do hormônio de crescimento. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de deficiência relativa do hormônio do crescimento enquanto estão sendo tratados com o pegvisomanto, mesmo com níveis séricos elevados de hormônio de crescimento.

Durante o tratamento com pegvisomanto, pode haver a necessidade de redução das doses de insulina ou hipoglicemiantes orais em pacientes sob terapia antidiabética, porque o pegvisomanto aumenta a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose (vide item 6. Interações Medicamentosas).

O controle da acromegalia pode melhorar durante a gravidez (vide subitem Fertilidade, gravidez e lactação) e as doses de pegvisomanto podem necessitar de ajuste (vide item 8. Posologia e Modo de Usar) com base nos valores de IGF-1.

Atenção: Este medicamento contém Açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.



Fertilidade, gravidez e lactação

Mulheres com potencial para engravidar

O pegvisomanto pode afetar indiretamente o potencial para engravidar em mulheres, no que se refere à fertilidade e gravidez, conforme observado abaixo.

Gravidez

Estudos de reprodução realizados em coelhos revelaram não haver evidências de efeitos teratogênicos em doses de pegvisomanto até 6 vezes maiores do que a dose recomendada para humanos. Não existem estudos em animais relativos aos efeitos do pegvisomanto sobre a fertilidade, parto ou desenvolvimento pós-natal (vide item 3. Características Farmacológicas/ Dados de segurança pré-clínicos). Não existem dados disponíveis para o uso de pegvisomanto em mulheres grávidas. O pegvisomanto não é recomendado durante a gravidez e deve ser utilizado somente se o benefício justificar o risco potencial ao feto.

Se o pegvisomanto for usado durante a gravidez, os níveis de IGF-1 devem ser monitorados de perto, especialmente durante o primeiro trimestre. Pode ser necessário ajustar a dose de pegvisomanto durante a gravidez (vide item 5. Advertências e Precauções).

Lactação

Não se sabe se o pegvisomanto é excretado no leite materno humano. Como vários medicamentos são excretados no leite materno, a administração de pegvisomanto em mulheres que estejam amamentando deve ser considerada com cautela.

Fertilidade

Os benefícios terapêuticos de uma redução na concentração de IGF-1, que resulta na melhoria da condição clínica do paciente, podem potencialmente aumentar a fertilidade em pacientes do sexo feminino. As pacientes devem ser aconselhadas a usar contracepção adequada, se necessário.

Somavert® é um medicamento classificado na categoria B de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos de pegvisomanto sobre a habilidade de conduzir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi realizado estudo de interação. Deve-se considerar se o tratamento com análogos da somatostatina deve ser mantido. O uso de pegvisomanto em combinação com outros medicamentos para o tratamento da acromegalia não foi extensivamente investigado.

Os pacientes que estiverem recebendo insulina ou hipoglicemiantes orais podem necessitar de redução na dose dessas substâncias ativas devido ao efeito do pegvisomanto sobre a sensibilidade à insulina (vide item 5. Advertências e Precauções).

O pegvisomanto apresenta estrutura significativamente semelhante a do hormônio de crescimento, causando assim reação cruzada com os testes de hormônio de crescimento comercialmente disponíveis. Como as concentrações séricas das doses terapêuticas eficazes de pegvisomanto são, em geral, 100 a 1.000 vezes maiores do que as concentrações séricas reais do hormônio de crescimento observadas em pacientes acromegálicos, a determinação das concentrações séricas de hormônio de crescimento apresentará resultados falsos nos ensaios de hormônio de crescimento comercialmente disponíveis. Portanto, o tratamento com pegvisomanto não deve ser monitorado ou ajustado com base nas concentrações séricas de hormônio de crescimento relatadas por estes ensaios.



7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Somavert® deve ser armazenado sob refrigeração (entre 2 e 8°C) e pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.

Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem original a fim de mantê-lo protegido da luz.

Utilizar Somavert® imediatamente após a reconstituição. Descartar devidamente qualquer produto não utilizado.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: massa branca a levemente esbranquiçada. Após reconstituição: líquido incolor a verde-amarelado, transparente a levemente opalescente, sem partículas visíveis.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções para Uso

Somavert® deve ser utilizado por via subcutânea.

A seringa preenchida com diluente que acompanha Somavert® contém 1 mL de água para injetáveis. O frasco ampola de diluente que acompanha Somavert® contém 8 mL de água para injetáveis, porém somente 1 mL é necessário para a diluição do medicamento. O restante deve ser descartado.

Para reconstituir Somavert®, injete 1 mL do diluente (água estéril para injeção) que se encontra na seringa preenchida ou frasco ampola na mesma embalagem de Somavert®, no frasco que contém o pó liofilizado, direcionando o jato da água contra a parede do frasco. Segure o frasco entre as palmas das mãos e gire o frasco suavemente para dissolver o pó. Não agite vigorosamente o frasco, pois pode ocorrer a desnaturação da substância ativa pegvisomanto.

Após a reconstituição, cada frasco de Somavert® conterá 10 mg ou 15 mg de pegvisomanto em 1 mL de solução. A solução deve ser límpida após a reconstituição. Se a solução estiver turva ou contiver material particulado, o produto não deve ser utilizado. Apenas uma dose deve ser administrada por frasco e a solução deve ser administrada logo após a reconstituição.

Apenas para uso único. Descartar devidamente qualquer produto não utilizado.

Para mais informações, vide “Folheto de Instruções” que acompanha a embalagem do produto.

POSOLOGIA

Antes do início do pegvisomanto, os pacientes devem ter uma avaliação dos níveis basais dos testes hepáticos [alanina aminotransferase sérica (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina total sérica (BT) e fosfatase alcalina (FA)]. Para recomendações relativas ao início do pegvisomanto com base nos testes hepáticos basais e recomendações para monitorização dos testes hepáticos enquanto utiliza pegvisomanto, consulte a Tabela 3 no item 5. Advertências e precauções.

Administração

Os níveis séricos de IGF-1 devem ser determinados antes do início da terapia.

Deve-se administrar uma dose de ataque de 80 mg de Somavert® por via subcutânea sob supervisão médica. Após esta dose inicial, Somavert® reconstituído em 1 mL de diluente deve ser administrado uma vez por dia por via subcutânea. O local da administração deve ser revezado diariamente a fim de evitar lipo-hipertrofia.



Os ajustes de dose devem ser feitos com base nos níveis séricos de IGF-1. As concentrações séricas de IGF-1 devem ser medidas a cada 4 a 6 semanas e ajustes de dose apropriados devem ser feitos aumentando-se 5 mg/dia a fim de manter a concentração sérica de IGF-1 dentro do intervalo normal ajustado para a idade e aliviar os sinais e sintomas da acromegalia.

A dose máxima não deve ser superior a 30 mg/dia.

Uso em Idosos

Não é necessário ajuste de doses em idosos.

Uso em Crianças

A segurança e a eficácia de Somavert® em crianças ainda não foram estabelecidas.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática ou Renal

A segurança e a eficácia de Somavert® em pacientes com insuficiência renal ou hepática ainda não foram estabelecidas.

Uso em Pacientes Diabéticos

A sensibilidade à insulina pode aumentar após o início do tratamento com Somavert®. O risco de hipoglicemia foi observado em alguns pacientes diabéticos tratados com insulina ou com hipoglicemiantes orais durante o tratamento com Somavert®. Portanto, em pacientes com diabetes mellitus, pode ser necessário reduzir a dose da insulina ou do hipoglicemiante oral (vide itens 5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas).

Dose Omitida

Caso o paciente esqueça de aplicar Somavert® no horário estabelecido, o paciente deve desconsiderar a dose esquecida e aplicar a próxima, continuando normalmente o esquema de doses recomendado pelo médico. Neste caso, o paciente não deve aplicar o medicamento duas vezes para compensar doses esquecidas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As Reações Adversas a Medicamentos (RAM) são listadas na tabela abaixo conforme o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias (MedDRA) Sistema de classe de órgãos (SOC), em ordem decrescente de gravidade dentro de cada SOC. As frequências foram calculadas baseadas nas incidências relatadas nos eventos adversos de todas as causas (EAs) e avaliações laboratoriais de um conjunto de dados de ensaios clínicos reunidos de 550 indivíduos que receberam pegvisomanto para o tratamento de acromegalia em 15 estudos controlados, não controlados e de extensão.

Os rankings de frequência aplicados estão em conformidade com o Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) convenções III e V e do documento da Comissão Europeia "Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC)" (datado de Setembro de 2009) da seguinte forma: Muito Comum $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Comum $\geq 1/100$ e $< 1/10$ ($\geq 1\%$ e $< 10\%$); Incomum $\geq 1/1000$ e $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$); Raro $\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$); Muito raro $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$); Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Reações adversas identificadas durante as atividades de pós-comercialização estão marcadas com um asterisco (*).

Tabela 5 – Reações adversas pelo SOC e categoria de frequência CIOMS em ordem decrescente de gravidade médica dentro de cada categoria de frequência e SOC

Sistema de Classe de Órgãos	Muito Comum ≥ 1/10	Comum ≥ 1/100 a < 1/10	Incomum ≥ 1/1000 a < 1/100	Raro ≥ 1/10.000 a < 1/1000	Muito Raro < 1/10.000	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Infecções e infestações	Gripe	Sinusite	Infecção			
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade ao medicamento*			Reação anafilática*, Reação anafilactoide*
Distúrbios do Sistema nervoso		Tontura, Parestesia				
Distúrbios vasculares		Hipertensão				
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino						Laringoespasmo*
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia	Náusea				
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Rash*, Prurido*	Urticária*, Eritema*			Angioedema*
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo	Dor nas costas					
Distúrbios gerais e condições no local da administração		Dor, Reação no local da injeção ^a , Dor torácica, Edema periférico, Hipertrofia no local da injeção				
Exames laboratoriais		Testes anormais de função do fígado				
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos						Ferimento

^a Incluindo hipersensibilidade no local da injeção

* RAM identificada pós-comercialização

RAM = Reação adversa a medicamento.

O desenvolvimento de anticorpos anti-hormônio de crescimento isolado com baixa titulação foi observado em 16,9% dos pacientes tratados com pegvisomanto. O significado clínico destes anticorpos é desconhecido.



Reações adversas a medicamento pós-comercialização

Reações de hipersensibilidade sistêmica: incluindo Reações anafilactoides/anafiláticas, Laringoespasma, Angioedema, Reações generalizadas da pele (Rash, Eritema, Prurido, Urticária); alguns pacientes necessitaram de hospitalização. Sobre readministração, os sintomas não voltaram a ocorrer em todos os pacientes.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Um paciente que realizou a autoadministração de 80 mg/dia de pegvisomanto por sete dias não apresentou reações adversas clinicamente significativas relacionadas à superdose.

Em casos de superdose, a administração de pegvisomanto deve ser interrompida e não deve ser reiniciada até que os níveis de IGF-1 estejam dentro ou acima do intervalo normal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.2110.0450

Farmacêutica Responsável: Andrea T. Nichele – CRF-SP nº 44063

Registrado por:

Pfizer Brasil Ltda.

Rua Alexandre Dumas, 1.860

CEP 04717-904 – São Paulo – SP

CNPJ nº 61.072.393/0001-33

Fabricado por:

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Puurs – Bélgica

Importado por:

Pfizer Brasil Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5

CEP 06696-000 – Itapevi – SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SMVPOI_22

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/03/2023		PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/03/2023		PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/03/2023	<ul style="list-style-type: none"> DIZERES LEGAIS 	VP e VPS	10 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL 15 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL 10 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 SER PREENC VD TRANS DIL 15 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 SER PREENC VD TRANS DIL
26/01/2023	0082907234	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/01/2023	0082907234	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/01/2023	<ul style="list-style-type: none"> CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 	VPS	10 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL 15 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL 10 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 SER PREENC VD TRANS DIL 15 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 SER PREENC VD TRANS DIL
02/12/2022	5008317229	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	17/08/2020	2763496205	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de bula relacionada a	02/11/2022	<ul style="list-style-type: none"> O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 	VP e VPS	10 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL 15 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL 10 MG PO LIOF INJ CT 30

		Bulário RDC 60/12			dados clínicos				FA VD INC + 30 SER PREENC VD TRANS DIL 15 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 SER PREENC VD TRANS DIL
12/01/2022	0154218227	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/02/2017	0310720173	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Acondicionament o Primário	30/07/2018	<ul style="list-style-type: none"> IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? POSOLOGIA E MODO DE USAR 	VP e VPS	10 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL 15 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL 10 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 SER PREENC VD TRANS DIL 15 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 SER PREENC VD TRANS DIL
			23/05/2018	0428577188	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão De Nova Apresentação Comercial	30/07/2018			
27/11/2020	4197633209	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/11/2020	4197633209	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> REAÇÕES ADVERSAS 	VPS	10 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL 15 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL
11/06/2020	1852912207	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/06/2020	1852912207	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS 	VP e VPS	10 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL 15 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL
20/08/2019	2016972198	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/08/2019	2016972198	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/08/2019	<ul style="list-style-type: none"> DIZERES LEGAIS 	VP e VPS	10 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL 15 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL

07/01/2019	0010166194	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2019	0010166194	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2019	<ul style="list-style-type: none"> O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS 	VP e VPS	10 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL 15 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL
16/08/2018	0810547182	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/08/2018	0810547182	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/08/2018	<ul style="list-style-type: none"> ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES POSOLOGIA E MODO DE USAR O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS 	VP e VPS	10 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL 15 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL
04/09/2017	1877908175	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/11/2016	2478091160	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Embalagem Secundária	09/08/2017	<ul style="list-style-type: none"> DIZERES LEGAIS 	VP e VPS	10 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL 15 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL
21/12/2016	2630702162	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	21/12/2016	2630702162	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	21/12/2016	<ul style="list-style-type: none"> VIA DE ADMINISTRAÇÃO O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME 	VP e VPS	10 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL 15 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL

							<ul style="list-style-type: none"> CAUSAR? RESULTADO DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS 		
23/09/2016	2317600/16-8	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/09/2016	2317600/16-8	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/09/2016	<ul style="list-style-type: none"> REAÇÕES ADVERSAS 	VPS	10 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL 15 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL
			05/07/2016	2036263/16-3	1688 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Secundária	05/07/2016	<ul style="list-style-type: none"> IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS 	VP e VPS	10 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL 15 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL
15/04/2016	1559653/16-2	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/2016	1249762/16-2	Alteração da AFE/AE por modificação na extensão do CNPJ DA MATRIZ, exclusivamente em virtude do Ato	04/04/2016	<ul style="list-style-type: none"> DIZERES LEGAIS 	VP e VPS	10 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL 15 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL



					Declaratório Executivo nº 34/2007 da Receita Federal do Brasil				
2/12/2015	1050852150	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	2/12/2015	1050852150	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	2/12/2015	<ul style="list-style-type: none"> • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • REAÇÕES ADVERSAS 	VP e VPS	10 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL 15 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL
07/07/2015	0599660151	PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/02/2014	0165723142	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do Local de Fabricação do Produto a Granel	20/04/2015	<ul style="list-style-type: none"> • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • ADVERTÊNCIAS E 	VP e VPS	10 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL 15 MG PO LIOF INJ CT 30 FA VD INC + 30 FA DIL
			28/02/2014	0165699146	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do Local de Fabricação do	20/04/2015			



					Produto em sua Embalagem Primária		PRECAUÇÕES <ul style="list-style-type: none">• CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO• REAÇÕES ADVERSAS• DIZERES LEGAIS		
--	--	--	--	--	---	--	---	--	--