



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento de Producto: Pegvisomant

Fecha de CDS que reemplaza: N/A

Fecha Efectiva: 18 de Julio de 2018

Versión CDS: 8.0

1. NOMBRE(S) DEL MEDICAMENTO

SOMAVERT 10 mg, 15 mg polvo liofilizado para solución inyectable.

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 10 mg de pegvisomant.

Después de la reconstitución, 1 mL de solución contiene 10 mg de pegvisomant.

Cada vial contiene 15 mg de pegvisomant.

Después de la reconstitución, 1 mL de solución contiene 15 mg de pegvisomant.

El pegvisomant es producido en E. Coli mediante tecnología de ADN recombinante.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvo y solvente para solución para inyección.

El polvo es de color blanco a ligeramente cremoso.

4. DETALLES FARMACEUTICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes adultos con acromegalia que no hayan respondido de forma adecuada a tratamiento con cirugía y/o radiación y en los que un adecuado tratamiento médico con análogos de la somatostatina no hayan normalizado las

concentraciones del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I) o no haya sido tolerado.

4.2. Posología y método de administración

Previo al inicio de la terapia con pegvisomant, los pacientes deben tener una evaluación de los niveles basales de pruebas hepáticas [alanina aminotransferasa sérica (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina sérica total (TBIL) y fosfatasa alcalina (ALP)]. Para recomendaciones sobre el inicio de la terapia con pegvisomant basado en pruebas hepáticas basales y recomendaciones para el control de pruebas hepáticas mientras está en pegvisomant, consulte la Tabla 1 en Advertencias y precauciones especiales de uso (4.4).

Realice pruebas de niveles séricos de IGF-I antes de iniciar la terapia. Administre una dosis de carga de 40 u 80 mg de pegvisomant bajo supervisión médica. A partir de ese momento, el paciente debe comenzar inyecciones subcutáneas diarias de 10 mg de pegvisomant. El sitio de inyección debe rotarse diariamente para ayudar a prevenir la lipohipertrofia.

Realice pruebas de niveles séricos de IGF-I cada 4 a 6 semanas y realice ajustes de dosis apropiados en incrementos de 5 mg / día para mantener el nivel sérico de IGF-I dentro del rango normal ajustado por edad y aliviar los signos y síntomas de la acromegalia. La dosis máxima no debe exceder 30 mg / día.

Para reconstituir el pegvisomant, inyecte 1 mL del diluyente proporcionado en el empaque (agua estéril para inyección) dentro del vial de pegvisomant en polvo, dirigiendo el chorro de líquido contra la pared del vial. Sostenga el vial entre las palmas de las dos manos y hágalo girar suavemente hasta que se disuelva el polvo. **NO AGITE EL VIAL**, porque esto puede ocasionar la desnaturalización del pegvisomant. Después de la reconstitución, cada vial contiene 10 o 15 mg de pegvisomant en 1 mL de solución. La solución debe estar transparente después de la reconstitución. Si la solución está turbia o contiene partículas, no la inyecte. Sólo se debe administrar una dosis de cada vial, y la solución se debe dar lo más pronto como posible después de la reconstitución (no deben pasar más de 6 horas).

Ancianos

No se necesita hacer ajustes de la dosis.

Niños

No se han establecido la seguridad y la efectividad del pegvisomant en niños.

Pacientes con deterioro de las funciones hepática o renal

No se han establecido la seguridad y la efectividad del pegvisomant en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

4.3. Contraindicaciones

El pegvisomant está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Pacientes con insuficiencia Hepática y/o Renal.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de utilización

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia, ni durante la lactancia. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase definitivamente la lactancia materna.

Antes del inicio de pegvisomant, los pacientes deben tener una evaluación de los niveles basales de pruebas hepáticas [(alanina aminotransferasa sérica (ALT, por sus siglas en ingles), aspartato aminotransferasa (AST, por sus siglas en ingles), bilirrubina total sérica (TBIL, por sus siglas en ingles) y fosfatasa alcalina (ALP, por sus siglas en inglés)]. con respecto al inicio de pegvisomant basado en pruebas hepáticas basales y recomendaciones para el control de pruebas hepáticas mientras se está en tratamiento con pegvisomant, consulte la Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones para el inicio del tratamiento con Pegvisomant en base a las pruebas hepáticas basales y para el control periódico de las pruebas hepáticas durante el tratamiento con Pegvisomant

Niveles basales PH	Recomendaciones
Normal	<ul style="list-style-type: none">Se puede tratar con pegvisomant.Las concentraciones séricas de ALT y AST deben ser monitoreadas en intervalos de 4 a 6 semanas por los primeros 6 meses de tratamiento con pegvisomant, o en cualquier momento en pacientes que muestren síntomas que sugieran hepatitis.
Elevado, pero menor o igual	Se puede tratar con pegvisomant; sin embargo, se debe monitorear PH mensualmente por lo menos 1 año

a 3 veces ULN	después del inicio de la terapia y posteriormente dos veces al año por el siguiente año.
Mayor que 3 veces ULN	<ul style="list-style-type: none"> • No realizar tratamiento con pegvisomant hasta realizar un estudio exhaustivo que establezca la causa de la disfunción hepática del paciente. • Determinar si hay colelitiasis o coledocolitiasis, especialmente en pacientes con antecedentes de terapia previa con análogos de la somatostatina. • Con base en el estudio, considere iniciar la terapia con pegvisomant. • Si la decisión es tratar al paciente, PH y los síntomas clínicos deben ser monitoreados de manera muy cercana.

Abreviaturas: ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato transaminasa; PH=Pruebas de función hepática; ULN=Límite superior normal.

El pegvisomant no reduce el tamaño de tumores hipofisarios que segregan hormona del crecimiento. Todos los pacientes que tienen estos tumores deben someterse a vigilancia periódica para detectar el posible crecimiento del tumor.

No se debe iniciar o continuar el pegvisomant si hay presencia de signos de enfermedad hepática, antes de comenzar una amplia evaluación de la función hepática.

El pegvisomant hace reacción cruzada con pruebas comercialmente disponibles para la determinación de la hormona del crecimiento en suero, lo cual da lugar a que se sobreestimen los niveles de la hormona del crecimiento. Además, el tratamiento con pegvisomant se traduce en una elevación de los niveles de la hormona del crecimiento. Por tanto, no se pueden usar los niveles séricos de la hormona del crecimiento para evaluar el tratamiento con pegvisomant. Antes bien, los niveles séricos de IGF-I deberán ser vigilados y mantenidos dentro del intervalo normal ajustado para la edad mediante el ajuste de la dosis de pegvisomant.

El pegvisomant es un potente antagonista de la hormona del crecimiento. Hay que establecer una estrecha vigilancia de los signos y síntomas clínicos de un estado de deficiencia de la hormona del crecimiento durante el tratamiento con pegvisomant, incluso en pacientes que tienen niveles séricos elevados de la hormona del crecimiento.

Durante el tratamiento con pegvisomant, los pacientes que reciben terapia antidiabética pueden necesitar que se les reduzcan sus dosis de insulina o agentes hipoglicemiantes orales porque el pegvisomant aumenta la sensibilidad a

la insulina y la tolerancia a la glucosa. (Véase la sección 4.5 **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**)

En pacientes diabéticos, el médico puede necesitar ajustar la cantidad de insulina o de otros medicamentos que esté consumiendo. Se debe avisar al médico si se ha utilizado previamente otros medicamentos para el tratamiento de la acromegalia o medicamentos para el tratamiento de la diabetes. Efectos secundarios poco comunes: disminución de la glucosa en la sangre.

4.5. Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

No se han llevado a cabo estudios de interacción. Se debe considerar si se continúa el tratamiento con análogos de la somatostatina. El uso de pegvisomant en combinación con otros productos medicinales para el tratamiento de la acromegalia no se ha investigado de forma extensa.

Los pacientes que reciben insulina o agentes hipoglicemiantes orales pueden necesitar que se les reduzca la dosis de estas sustancias activas a causa del efecto del pegvisomant sobre la sensibilidad a la insulina (véase la sección 4.4 **Advertencias y precauciones especiales para el uso**). Interacciones con opiáceos.

El pegvisomant guarda una significativa similitud estructural con la hormona del crecimiento lo cual hace que presente reacción cruzada con las pruebas comercialmente disponibles para la determinación de la hormona del crecimiento. Dado que las concentraciones séricas de dosis terapéuticamente efectivas de pegvisomant en general son de 100 a 1000 veces más altas que las concentraciones séricas reales de la hormona del crecimiento que se ven en los acromegálicos, las mediciones de las concentraciones séricas de la hormona del crecimiento serán informadas de forma espuria en las pruebas comercialmente disponibles para determinar la hormona del crecimiento. Por esta razón, no se deberá vigilar o ajustar el tratamiento con pegvisomant con base en las concentraciones séricas de la hormona del crecimiento informadas por estas determinaciones.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Los estudios de reproducción en conejos no han arrojado evidencia de efectos teratogénicos con dosis de pegvisomant de hasta 10 veces la máxima dosis recomendada en seres humanos. No hay suficientes estudios en animales con

respecto a los efectos del pegvisomant en el embarazo, el desarrollo embrionario y fetal, el parto o el desarrollo postnatal. No se han hecho estudios en mujeres embarazadas. El pegvisomant se usará durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

No se sabe si el pegvisomant se excreta por la leche humana. Dado que numerosos fármacos se excretan por la leche, se deberá tener precaución cuando se administra el pegvisomant a una mujer que amamanta.

4.7. Efectos sobre la capacidad para manejar y operar maquinarias

No se han llevado a cabo estudios del efecto sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias.

4.8. Efectos adversos

La relación que se incluye a continuación contiene las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos con SOMAVERT.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con pegvisomant (n=550), la mayoría de las reacciones adversas con pegvisomant fueron de intensidad leve a moderada, de duración limitada y no fue necesario suspender el tratamiento.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia, ocurridas en $\geq 10\%$ de los pacientes con acromegalia tratados con pegvisomant durante los ensayos clínicos realizados, fueron cefalea 25%, artralgia 16% y diarrea 13%.

Tabla de reacciones adversas

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

Muy frecuentes:	$\geq 1/10$
Frecuentes:	$\geq 1/100$ a $\leq 1/10$
Poco frecuentes:	$\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$
No conocidas (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)	

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100)	No conocidas (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, diátesis hemorrágica	
Trastornos del sistema Inmunológico			reacciones de hipersensibilidadb	reacción anafilácticab, reacción anafilactoideb
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipoglucemia, aumento de peso	Hipertrigliceridemia	
Trastornos Psiquiátricos		sueños anormales	ataque de pánico, pérdida de memoria a corto plazo, apatía, confusión, trastorno del sueño, aumento de la libido	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	somnolencia, temblores, mareo, hipoestesia	narcolepsia, migraña, disgeusia	
Trastornos oculares		dolor ocular	Astenopía	
Trastornos del oído y del laberinto			enfermedad de Meniere	
Trastornos cardiacos		edema periférico		
Trastornos vasculares		Hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea		Laringoespasma
Trastornos gastrointestinales	diarrea	vómitos, estreñimiento, náuseas, distensión abdominal, dispepsia, flatulencia	hemorroides, aumento de la salivación, sequedad de boca, trastornos dentales	
Trastornos hepatobiliares		pruebas de función hepática anormales (ej. aumento de		

		transaminasas) (ver sección 4.4)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		hiperhidrosis, contusión, prurito, exantema	edema facial, sequedad de piel, tendencia a hematomas, sudoración nocturna, eritema, urticaria	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	mialgia, artritis		
Trastornos renales y urinarios		hematuria	proteínuria, poliuria, insuficiencia renal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		reacción en el lugar de la inyección (incluyendo hipersensibilidad en el lugar de la inyección), hematomas o hemorragia en el lugar de la inyección, hipertrofia en el lugar de la inyección (por ejemplo lipohipertrofia), síndrome gripal, fatiga, astenia, pirexia	sensación anómala, alteración de la cicatrización, hambre	

a Ver más abajo la descripción de las reacciones adversas señaladas

b Reacción adversa relacionada con la reacción de hipersensibilidad

Descripción de las reacciones adversas señaladas

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

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

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado reacciones sistémicas de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafiléctoides,

laringoespasmo, angioedema, reacciones cutáneas generalizadas (exantema, eritema, prurito, urticaria). Algunos pacientes requirieron hospitalización. Los síntomas no volvieron a aparecer en todos los pacientes tras reiniciar el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

4.9. Sobredosificación

Un paciente que se auto administró 80 mg/día de pegvisomant durante siete días no mostró eventos adversos clínicamente significativos que se considerasen relacionados con la sobredosis.

En caso de sobredosis se deberá suspender la administración de pegvisomant y no reanudarla hasta tanto los niveles de IGF-I no regresen al intervalo normal o por encima.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Farmacología clínica

Mecanismo de acción

El pegvisomant se une selectivamente a los receptores de la hormona del crecimiento (GH) en la superficie celular, en donde bloquea la unión de la GH endógena, y de esta suerte interfiere con la transducción de señales de la GH.

La inhibición de la acción de la GH se traduce en una disminución de las concentraciones séricas del factor de crecimiento I similar a la insulina (IGF-I), así como otras proteínas séricas que responden a la GH, incluida la proteína 3 de unión al IGF (IGFBP-3), y la subunidad ácido-lábil (ALS).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética

Absorción: El pico de la concentración sérica de pegvisomant se alcanza generalmente de 33 a 77 horas después de la administración subcutánea. El grado promedio de absorción de una dosis subcutánea de 20 mg fue de 57%, con respecto a una dosis intravenosa de 10 mg.

Distribución: El promedio del volumen de distribución aparente del pegvisomant es de 7 L (12% de coeficiente de variación), lo cual sugiere que el pegvisomant no se distribuye extensamente dentro de los tejidos. Después de una sola administración subcutánea, la exposición ($C_{m\acute{a}x}$, ABC) al pegvisomant aumenta de forma desproporcionada con la dosis creciente. Las medias \pm EEM de las concentraciones séricas de pegvisomant después de 12 semanas de terapia con dosis diarias de 10, 15, y 20 mg fueron de 6600 ± 1330 ; 16.000 ± 2200 ; y 27.000 ± 3100 ng/mL, respectivamente.

Metabolismo y eliminación: La molécula de pegvisomant contiene polímeros de polietileno glicol unidos con enlaces covalentes con el fin de reducir la velocidad de depuración. La depuración del pegvisomant luego de múltiples dosis es más baja que la que se observa después de una dosis única. La media de la depuración sistémica total corporal del pegvisomant luego de múltiples dosis se estima en un intervalo de entre 36 y 28 mL/h para dosis subcutáneas que van de 10 a 20 mg/día, respectivamente. Se encontró que la depuración del pegvisomant aumentó con el peso corporal. El pegvisomant se elimina del suero con una vida media de aproximadamente 6 días luego de dosis únicas o múltiples. Menos de 1% del fármaco administrado se recupera en la orina al cabo de 96 horas. No se ha estudiado la vía de eliminación del pegvisomant en los seres humanos.

Poblaciones especiales

Renales: No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal.

Hepáticos: No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática.

Ancianos: No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética en ancianos.

Niños: No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética en niños.

Sexo: No se ha observado un efecto de género sobre la farmacocinética del pegvisomant en un análisis de la farmacocinética poblacional.

Raza: No se ha estudiado el efecto de la raza sobre la farmacocinética del pegvisomant.

5.3. Datos de Seguridad Preclínica

Los datos preclínicos no revelaron peligros especiales para los seres humanos con base en estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas y monos. No obstante, debido a la marcada respuesta farmacológica monos, no se han estudiado exposiciones sistémicas superiores a las que se alcanzan en los pacientes a las dosis terapéuticas. Excepción hecha de una prueba de segmento II en conejos, no se llevaron a cabo estudios de toxicidad de la reproducción.

6. DETALLES FARMACEUTICOS

6.1. Incompatibilidades

Este producto medicinal no se debe mezclar con otros productos medicinales excepto los mencionados en la sección 6.4.

6.2 Vida útil

36 meses

6.3 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar bajo refrigeración (2 ° C – 8° C). No congelar. Mantener el producto en la caja para protegerlo de la luz.

6.4 Precauciones especiales para la eliminación de un medicamento usado o materiales de desecho derivados de dicho medicamento y otra manipulación del producto

Reconstituir con 1 ml de agua para inyección.

Añadir solvente al vial con polvo para inyección. Disuelva suavemente el polvo con un movimiento lento y giratorio. No agite vigorosamente, ya que esto podría causar la desnaturalización del ingrediente activo.

Después de la reconstitución, si la solución está turbia o contiene partículas, el producto debe ser

descartado. Para un solo uso. Cualquier producto no utilizado debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

