

Somavert[®]

Laboratórios Pfizer 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.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: 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 (anidro) e fosfato de sódio monobásico (monoidratado).

Cada frasco-ampola de diluente contém 8 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-I ou não foi tolerado.

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Pacientes acromegálicos (n=112) previamente tratados com cirurgia, radiação, e/ou terapias medicamentosas participaram de estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, durante 12 semanas, comparando placebo com pegvisomanto. Após suspensão do tratamento médico prévio, os 80 pacientes randomizados para o tratamento com pegvisomanto receberam uma dose de ataque subcutânea, seguida por 10 mg/dia, 15 mg/dia ou 20 mg/dia por via subcutânea. Estes 3 grupos que receberam pegvisomanto demonstraram reduções estatisticamente significativas e dose-dependentes nos níveis séricos de IGF-I ($p < 0,0001$), de IGF-I livre ($p < 0,05$), de IGFBP-3 ($p < 0,05$) e de ALS ($p < 0,05$) em todas as visitas após a visita basal nos grupos de tratamento que receberam pegvisomanto (vide figura 1 e tabela 1).

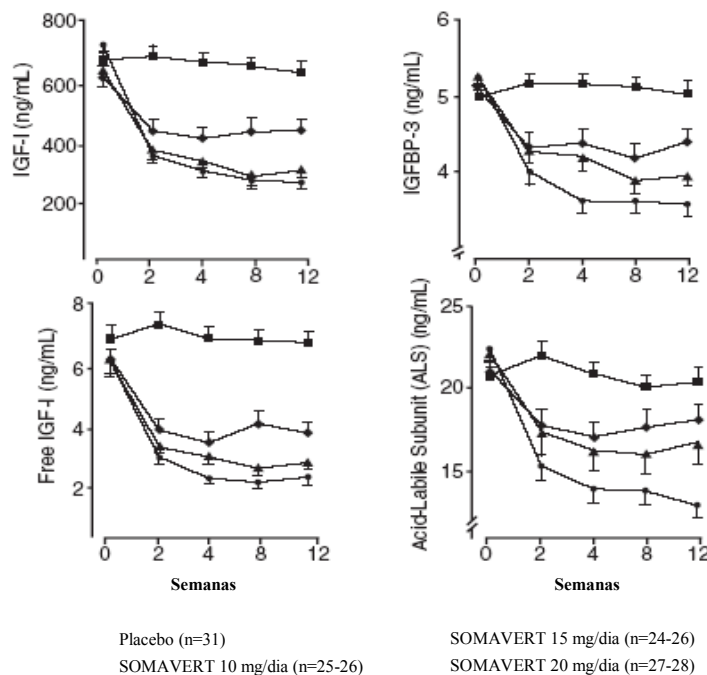


Figura 1 – Efeitos do pegvisomanto em marcadores séricos (média ± erro padrão)



Tabela 1 – Alteração média percentual de IGF-I do basal até a semana 12 para população avaliada por intenção de tratamento

	Somavert®			Placebo n=31
	10 mg/dia n=26	15 mg/dia n=26	20 mg/dia n=28	
Alteração média percentual a partir da basal em IGF-I (SD)	-27 (28)	-48 (26)	-63 (21)	-4,0 (17)
Somavert® menos placebo (95% IC na diferença de tratamento)	-23* (-35, -11)	-44* (-56, -33)	-59* (-68, -49)	

*P<0,01

O nível sérico de IGF-I foi normalizado no final do estudo (semana 12) em 10%, 39%, 75% e 82% dos indivíduos tratados com placebo, Somavert® (pegvisomanto) 10 mg/dia, 15 mg/dia ou 20 mg/dia, respectivamente (vide figura 2).

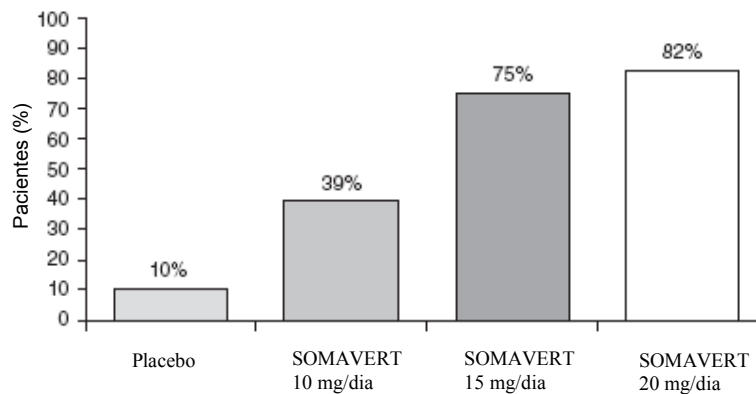


Figura 2 – Porcentagem de pacientes cujos níveis de IGF-I normalizaram após 12 semanas

Diferenças estatisticamente significantes em relação ao placebo ($p < 0,05$) foram observadas quanto a melhora da pontuação total no escore de sinais e sintomas para todos os grupos de dose comparados ao placebo.

A tabela 2 mostra os efeitos do tratamento com Somavert® no tamanho do anel (tamanho padrão de joalheiro convertido para um escore numérico variando de 1 a 63) e em ambos os escores total e individual para 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. Os escores basais médios foram os seguintes: tamanho do anel=47,1; sinais e sintomas totais=15,2; edema de tecidos moles=2,5; artralgia=3,2; cefaleia=2,4; transpiração=3,3 e fadiga =3,7.



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

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

Quando pacientes com acromegalia receberam uma dose de ataque de Somavert® seguida por uma dose fixa diária, a elevação do hormônio do crescimento foi inversamente proporcional à queda em IGF-I e geralmente estabilizou na semana 2. As concentrações séricas do hormônio do crescimento (GH) também permaneceram estáveis em pacientes tratados com Somavert® por até 18 meses (vide figura 3).

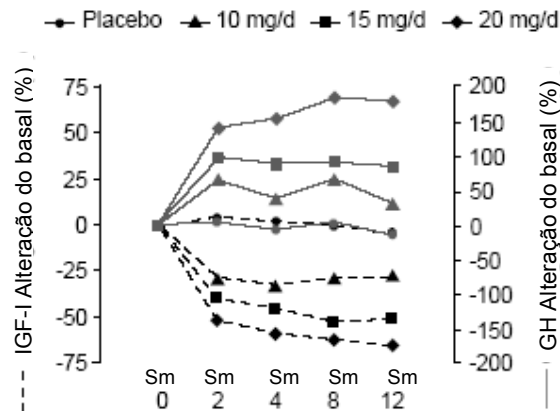


Figura 3 – Alteração percentual nas concentrações séricas do hormônio de crescimento e IGF-I (Sm= semana)

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-I 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-I (ajustada para a idade).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O pegvisomanto é produzido em *E. Coli* por tecnologia de DNA recombinante. É uma proteína contendo 191 resíduos de aminoácidos para os quais vários polímeros de polietilenoglicol (PEG) estão covalentemente ligados (predominantemente 4 a 6 PEG/molécula de proteína). O pegvisomanto é um análogo do hormônio de crescimento humano (GH) geneticamente modificado para agir como antagonista do receptor do hormônio de crescimento.

Sequência de aminoácidos da proteína pegvisomanto

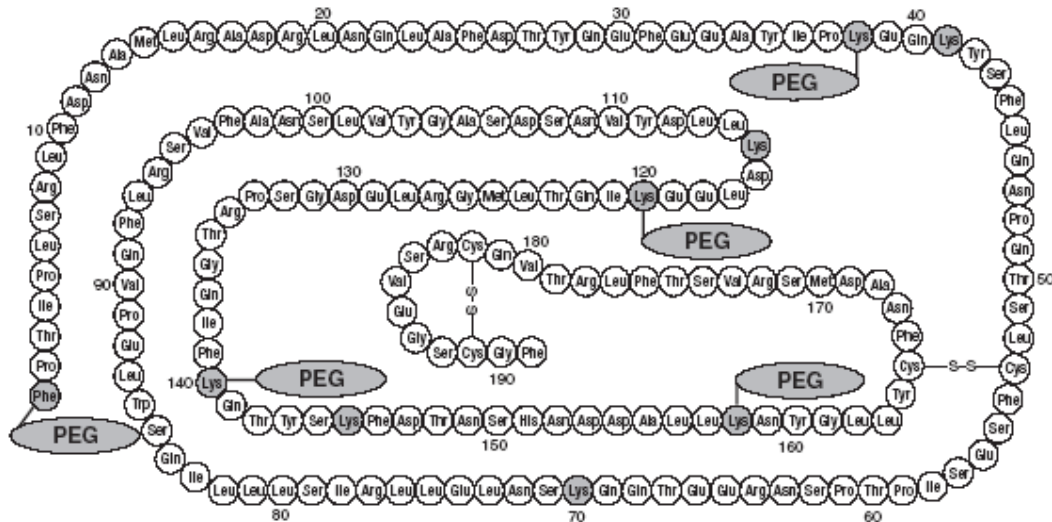


Figura 4 – os resíduos marcados indicam sítios de ligação PEG (Phe1, Lys38, Lys41, Lys70, Lys115, Lys120, Lys140, Lys145, Lys158)

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. O pegvisomanto é altamente seletivo para o receptor de GH, e não apresenta reação cruzada com outros receptores de citocina, incluindo a prolactina. A inibição da ação do hormônio de crescimento pelo pegvisomanto leva à redução das concentrações séricas do fator do crescimento semelhante à insulina-I (IGF-I), bem como das outras proteínas séricas responsivas ao hormônio de crescimento, como o IGF-I livre, a subunidade ácido-lábil do IGF-I (ALS) e a proteína de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina-3 (IGFBP-3).

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: a absorção do pegvisomanto após administração subcutânea é lenta e prolongada e, em geral, concentrações séricas máximas de pegvisomanto são atingidas em 33-77 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 7L (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 ($C_{\text{máx}}$, 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.

A média do clearance sistêmico corporal total após doses múltiplas é estimada como sendo de 28 mL/h para doses subcutâneas, variando de 10 mg/dia a 20 mg/dia. O clearance renal do pegvisomanto é desprezível correspondendo a menos de 1% do clearance corporal total. O pegvisomanto é lentamente eliminado do soro, com estimativas médias de meia-vida variando geralmente de 74 a 172 horas após doses únicas ou múltiplas. O metabolismo deste fármaco não foi estudado.

A farmacocinética do pegvisomanto é semelhante em voluntários saudáveis normais e em pacientes com acromegalia, apesar de indivíduos com maior massa corpórea terem a tendência a apresentar clearance corporal



total maior do que indivíduos com menor massa corpórea. Por este motivo, pode ser necessário administrar doses maiores de pegvisomanto nestes indivíduos.

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. Com exceção de um teste em coelhos, nenhum outro estudo de toxicidade reprodutiva foi conduzido.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Somavert® só deve ser administrado por via subcutânea.

Os tumores hipofisários secretores de hormônio de crescimento algumas vezes podem se expandir causando sérias complicações (por exemplo, defeitos de campo visual). O tratamento com Somavert® não reduz o tamanho do tumor na hipófise. Todos os pacientes que apresentarem esses tumores devem ser monitorados rigorosamente a fim de evitar qualquer progressão eventual do tamanho do tumor durante o tratamento.

Somavert® é um antagonista potente da ação do hormônio de crescimento. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de deficiência do hormônio do crescimento relativa, pois pode ocorrer um estado de deficiência funcional deste hormônio decorrente da administração de Somavert®, apesar da presença de níveis séricos elevados de hormônio de crescimento.

Somavert® 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 Somavert® 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 Somavert®. Em contrapartida, as concentrações séricas de IGF-I devem ser monitoradas e mantidas dentro do intervalo normal ajustado para a idade.

Antes de iniciar o tratamento com Somavert® deve-se avaliar os níveis séricos basais de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato transaminase (AST), e após o início do tratamento, a cada 4 a 6 semanas, nos



primeiros 6 meses de terapia. Deste ponto em diante, a avaliação deve ser realizada periodicamente ou a qualquer momento, caso o paciente apresente sintomas sugestivos de hepatite. Evidências de obstrução do trato biliar devem ser consideradas em pacientes com elevação nos níveis de ALT e AST ou em pacientes com história prévia de tratamento com análogo da somatostatina.

O tratamento com Somavert® não deve ser iniciado ou continuado caso o paciente apresente sinais de doenças no fígado, a menos que uma detalhada avaliação hepática seja realizada.

A tabela 3 lista as recomendações relacionadas ao início do tratamento com Somavert® baseando-se nos resultados destes testes hepáticos.

Tabela 3. Início do tratamento com Somavert® baseado nos resultados de testes hepáticos

Níveis Basais de Teste Hepáticos	Recomendações
Normal	Podem ser tratados com Somavert®. Monitorar os testes hepáticos mensalmente durante os 6 primeiros meses de tratamento, e a cada 3 meses durante os 6 meses seguintes, então 2 vezes ao ano no ano seguinte.
Elevado, porém menor ou igual a 3 vezes o LSN (limite superior da normalidade)	Podem ser tratados com Somavert®. Entretanto, testes hepáticos devem ser realizados mensalmente por pelo menos 1 ano após o início do tratamento e então 2 vezes ao ano no ano seguinte.
Maior que 3 vezes o LSN	Não tratar com Somavert® até que uma avaliação abrangente estabeleça a causa da disfunção hepática do paciente. Determinar se há presença de coledocolitíase ou coledocolitíase, particularmente em pacientes com tratamento prévio com análogos da somatostatina. Baseado na avaliação, considerar o início do tratamento com Somavert®. Se optar pelo tratamento, testes hepáticos e sintomas clínicos devem ser monitorados regularmente.

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

Tabela 4. Continuação do tratamento com Somavert® baseado nos resultados de testes hepáticos

Níveis dos Testes Hepáticos e Sinais/Sintomas Clínicos	Recomendações
Maior ou igual a 3, porém menor que 5 vezes o LSN (sem sinais/sintomas de hepatite, outra doença hepática ou aumento da concentração de bilirrubina sérica total - TBIL)	Tratamento com Somavert® pode ser continuado. Entretanto, deve-se monitorar semanalmente os testes hepáticos para determinar se houve outros aumentos (veja abaixo). Além disso, realizar uma avaliação hepática abrangente para discernir se há 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 total de bilirrubina no plasma (com ou sem sinais/sintomas de hepatite ou outra doença hepática)	Descontinuar Somavert® imediatamente. Realizar 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 Somavert®, com monitoramento frequente dos testes hepáticos.
Sinais ou sintomas sugestivos de hepatite ou outra doença hepática (por ex.: icterícia, fadiga, náusea, vômito, dor no quadrante superior direito, ascite, edema inexplicável e predisposição para	Realizar imediatamente avaliação hepática exaustiva. Se for confirmada doença hepática, Somavert® deve ser descontinuado.



hematomas)	
------------	--

Durante o tratamento com Somavert®, 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).

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

Fertilidade, gravidez e lactação

Estudos de reprodução realizados em coelhos revelaram não haver evidências de efeitos teratogênicos em doses de Somavert® até dez vezes maiores do que a dose recomendada para humanos.

Os estudos em animais são insuficientes em relação aos efeitos sobre a gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-Clínicos).

Não existem dados disponíveis para o uso de Somavert® em mulheres grávidas.

Somavert® só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício justificar o risco potencial ao feto.

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

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 Somavert® 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 Somavert® 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).

Somavert® 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 Somavert® 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 apresentarão resultados falsos nos ensaios de hormônio de crescimento comercialmente disponíveis. Portanto, o tratamento com Somavert® 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.

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

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções para Uso

Somavert® deve ser utilizado por via subcutânea.

O 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 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

Administração

Somavert® deve ser utilizado uma vez ao dia por via subcutânea.

Para os diferentes esquemas posológicos encontram-se disponíveis as seguintes apresentações: Somavert® 10 mg ou Somavert® 15 mg.

Somavert® 10 mg ou 15 mg contém 10 mg ou 15 mg de pegvisomanto em 1 mL da solução reconstituída, respectivamente.

O tratamento deve ser iniciado sob supervisão de um médico especializado no tratamento da acromegalia.

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

Deve-se administrar uma dose de ataque de 80 mg de pegvisomanto por via subcutânea sob supervisão médica. Após esta dose inicial, Somavert® 10 mg 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-I. As concentrações séricas de IGF-I 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-I 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 e categorias 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 ensaios clínicos placebo-controlados.

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 (*).

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 $\geq 1/10$	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Incomum $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$ 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				



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 $\geq 1/10$	Comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Incomum $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$	Muito Raro $< 1/10.000$	Frequência não conhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
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 das funções 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 Somavert®. O significado clínico destes anticorpos é desconhecido.

Reações adversas a medicamento pós-comercialização

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

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.



10. SUPERDOSE

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

Em casos de superdose, a administração de Somavert® deve ser interrompida e não deve ser reiniciada até que os níveis de IGF-I 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 - 1.0216.0178

Farmacêutica Responsável: Carolina C. S. Rizoli - CRF-SP N° 27071

Registrado e Importado por:

Laboratórios Pfizer Ltda.

Rodovia Presidente Castelo Branco, Km 32,5

CEP 06696-000 - Itapevi – SP

CNPJ n° 46.070.868/0036-99

Fabricado por:

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Puurs – Bélgica

Embalado por:

Pharmacia & Upjohn Company.

Kalamazoo, Michigan – EUA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SMVPOI_07





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
15/04/2016		PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/16	1249762/16-2	Alteração da AFE/AE por modificação na extensão do CNPJ DA MATRIZ, exclusivamente em virtude do Ato Declaratório Executivo nº 34/2007 da Receita Federal do Brasil	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
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		<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 	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"> REAÇÕES ADVERSAS 		
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 PRECAUÇÕES CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO REAÇÕES ADVERSAS 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
			28/02/2014	0165699146	PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração do Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária	20/04/2015			