

BILAG III

REVIDERET PRODUKT RESUMÉ FOR REFERENCE MEDLEMSLANDET

Bemærk: Dette er det SPC, der var bilag til Europa-Kommissionens beslutning vedrørende denne artikel 7(5) arbitreringssag vedrørende Genotropin og associerede lægemidler. Teksterne var gyldige på det tidspunkt.

Efter Europa-Kommissionens beslutning vil denne text blive opdateret om nødvendigt af myndighederne i medlemsstaterne. Denne tekst repræsenterer derfor ikke nødvendigvis de gældende tekster.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

<Særnavn>

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Somatropin (INN) rekombinant DNA-afledt human væksthormon produceret i E. coli

<Udfyldes med den relevante information>

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning. <I tokammerampullen er der et hvidt pulver i det forreste kammer og en klar opløsning i det bageste kammer.>

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Børn

Vækstforstyrrelse pga. utilstrækkelig sekretion af væksthormon og vækstforstyrrelse forbundet med Turner's syndrom eller kronisk nyreinsufficiens.

Vækstforstyrrelse hos børn med lav højde (nuværende højde SDS < -2,5 og forældrejusteret højde SDS < -1), som er født for små i forhold til deres gestationsalder (SGA), med en fødselsvægt og/eller -længde under -2 SD, som ikke ved 4-årsalderen eller senere har vist catch-up vækst (HV SDS < 0 i løbet af det seneste år).

Prader-Willi syndrom (PWS), til forbedring af vækst og kropssammensætning. PWS diagnosen skal bekræftes ved hjælp af passende genetisk test.

Voksne

Erstatningsterapi hos voksne med udtalt væksthormonmangel. Patienter med svær væksthormonmangel i voksenlivet defineres som patienter med kendt hypothalamisk hypofysær patologi og med mindst et kendt manglende hypofysehormon, som ikke er prolaktin. Disse patienter skal gennemgå en enkel dynamisk test for at diagnosticere eller udelukke væksthormonmangel. Hos patienter med isoleret væksthormonmangel opstået i barndommen (ingen tegn på hypothalamisk-hypofysær sygdom eller kraniebestråling) anbefales to dynamiske tests. Undtaget er patienter med lave IGF-I koncentrationer (< 2 SDS), som kan vurderes ud fra en test. Testen bør være nøjagtig.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Doseringen og administrationsplanen er individuel.

Injektionen bør gives subkutan og stedet bør variere for at undgå lipoatrofi.

Vækstforstyrrelser p.g.a. utilstrækkelig væksthormonsekretion hos børn: Sædvanligvis anbefales 0,025-0,035 mg/kg/dag eller 0,7-1,0 mg/m²/dag. Højere doser er anvendt.

Prader-Willi syndrom, til forbedring af vækst og kropssammensætning hos børn: Sædvanligvis anbefales 0,035 mg/kg/dag eller 1,0 mg/m²/dag. Den daglige dosis bør ikke overstige 2,7 mg. Behandlingen bør ikke anvendes til børn med en væksthastighed på mindre end 1 cm pr. år og med næsten lukkede epifyser.

Vækstforstyrrelse p.g.a. Turner's syndrom: 0,045-0,050 mg/kg/dag eller 1,4 mg/m²/dag anbefales.

Vækstforstyrrelse ved kronisk nyreinsufficiens: 1,4 mg/m²/dag eller 0,045-0,050 mg/kg/dag anbefales. Højere doser kan være nødvendige, hvis væksthastigheden er for lav. Dosisjustering kan være nødvendig efter 6 måneders behandling.

Vækstforstyrrelse hos børn med lav højde født små for i forhold til deres gestationsalder (SGA): 0,035 mg/kg/dag (1 mg/m²/dag) anbefales normalt indtil sluthøjde er nået (se afsnit 5.1). Behandlingen bør afbrydes efter det første behandlingsår, hvis væksthastighed SDS er under +1. Behandling bør afbrydes, hvis væksthastigheden er < 2 cm/år og, såfremt bekræftelse er nødvendig, knoglealder er >14 år (piger) eller > 16 år (dreng), svarende til lukning af epifyserne.

Anbefalet dosering til pædiatriske patienter

Indikation	mg/kg/dag	Mg/m ² /dag
Væksthormonmangel hos børn	0,025-0,035	0,7-1,0
Prader-Willi syndrom hos børn	0.035	1,0
Turner's syndrom	0.045-0,050	1,4
Kronisk nyreinsufficiens	0,045-0,050	1,4
Børn født for små i forhold til deres gestationsalder (SGA)	0,035	1,0

Væksthormonmangel hos voksne:

Behandlingen bør begynde med en lav startdosis, 0,15-0,3 mg/dag. Denne dosis bør øges gradvist i henhold til individuelle patientbehov, som bestemmes af IGF-I koncentrationen. Behandlingens mål bør være koncentrationer af insulin-like Growth Factor (IGF-I) indenfor 2 SDS fra alderskorregeret middelværdi. Patienter med normale IGF-I koncentrationer ved behandlingens start bør have væksthormon op til et IGF-I niveau i den øvre del af normalområdet, men må ikke overstige 2 SDS. Klinisk effekt og bivirkninger kan også bruges som rettesnor for dosistitrering. Den daglige vedligeholdelsesdosis overstiger sjældent 1,0 mg/dag. Kvinder kan have behov for højere doser end mænd, og mænd viser en stigende IGF-I følsomhed med tiden. Dette bevirker, at der er en risiko for, at kvinder er underbehandlede, især kvinder i oral østrogenersatningsbehandling, mens mænd er overbehandlede. Nøjagtigheden af væksthormondosen bør derfor kontrolleres hver 6. måned. Da den normale fysiologiske væksthormonproduktion falder med alderen, kan dosisbehovet evt. mindskes. Den mindste effektive dosis bør anvendes.

4.3 Kontraindikationer

<Særnavn> bør ikke anvendes ved tegn på tumoraktivitet, og antitumorbehandling skal være afsluttet før Genotropinbehandling iværksættes.

<Særnavn> bør ikke anvendes til at fremme væksten hos børn med lukkede epifyser.

Akut kritisk syge patienter med komplikationer efter åben hjertekirurgi, abdominalkirurgi, multiple akcidentielle traumer, akut respirationssvigt eller lignende tilstande bør ikke behandles med <Særnavn> (se 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen" angående patienter i substitutionsbehandling).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Diagnosticering og behandling med <Særnavn> bør kun påbegyndes og overvåges af læger, som er tilstrækkeligt kvalificerede og har erfaring i diagnosticering og behandling af patienter med den aktuelle terapeutiske indikation.

Bemærk: Er kun relevant for Miniquick

Myositis er en meget sjælden bivirkning, som kan være forbundet med konserveringsmidlet m-cresol. Ved myalgi eller uforholdsmæssig smerte på injektionsstedet, bør myositis overvejes. I tilfælde af myositis bør der anvendes en <Særnavn>formulering uden m-cresol.

Somatropin kan inducere en insulinresistenstilstand og hos nogle patienter hyperglycæmi. Patienter bør derfor observeres for tegn på glucoseintolerans. I sjældne tilfælde kan de diagnostiske kriterier for diabetes mellitus type II være opfyldt på grund af somatropinbehandlingen, men risikofaktorer som fedme (inklusive fede PWS patienter), slægtsanamnese, steroidbehandling eller præeksisterende nedsat glukosetolerance har været til stede i de fleste tilfælde, hvor dette er forekommet. Hos patienter med allerede manifest diabetes mellitus kan doseringen af antidiabetesbehandlingen kræve justering, når somatropinterapi påbegyndes.

Under behandling med somatropin er der set en forøget omdannelse af T4 til T3. Dette kan medføre en reduktion i serum T4- og en stigning i serum T3-koncentrationen. Generelt har de perifere thyroidea-hormonniveauer holdt sig indenfor referenceværdierne for raske personer. Somatropins virkning på thyroidea-hormonniveauerne kan være af klinisk betydning hos patienter med central subklinisk hypothyreoidisme, hvor hypothyreoidisme teoretisk kan udvikles. Omvendt kan der hos patienter, som er i erstatningsterapi med thyroxin, forekomme mild hyperthyreoidisme. Det er derfor tilrådeligt at teste thyroideafunktionen efter start af behandling med somatropin og efter dosisjusteringer.

Ved væksthormonmangel som følge af behandling for malign sygdom anbefales det at være opmærksom på tegn på recidiv.

Hos patienter med endokrine forstyrrelser inklusiv væksthormonmangel kan hofteskred forekomme hyppigere end generelt i befolkningen. Børn som halter under væksthormonbehandling bør undersøges klinisk.

I tilfælde af alvorlig eller tilbagevendende hovedpine, synsforstyrrelser, kvalme og/eller opkastning anbefales det at foretage funduskopi med henblik på papilødem. Hvis papilødem diagnosticeres bør diagnosen benign intrakraniell hypertension overvejes, og væksthormonbehandlingen bør i givet fald afbrydes. På nuværende tidspunkt foreligger der ikke tilstrækkelig dokumentation til at rådgive specifikt om fortsættelse af væksthormonbehandling hos patienter, som ikke længere har intrakraniell hypertension. Klinisk erfaring har imidlertid vist, at genoptagelse af behandlingen ofte er mulig uden recidiv. Hvis væksthormonbehandling genoptages, er omhyggelig monitorering med henblik på symptomer på intrakraniell hypertension nødvendig.

Erfaring med behandling af patienter >60 år er begrænset.

Hos patienter med PWS bør behandlingen altid kombineres med en kaloriefattig diæt.

Scoliosis er almindelig hos patienter med PWS. Scoliosis kan progredierte hos alle børn i hurtig vækst. Under behandlingen bør tegn på scoliosis overvåges. Væksthormonbehandling har imidlertid ikke vist sig at forøge hyppigheden eller alvorligheden af scoliosis.

Erfaring med længerevarende behandling af voksne og patienter med PWS er begrænset.

Hos børn med lav højde født for små i forhold til deres gestationsalder (SGA) bør det inden behandlingens start udelukkes, at vækstforstyrrelsen kunne skyldes anden medicinsk årsag eller behandling.

Det anbefales, at SGA børn får målt deres fasteinsulin og blodsukker inden behandlingsstart og derefter årligt. Hos patienter med øget risiko for diabetes mellitus (f.eks. familiær diabetes, fedme, svær insulinresistens, acanthosis nigricans) bør oral glukosetoleranstest (OGTT) udføres. Hvis åbenlys diabetes forekommer, bør væksthormon ikke indgives.

Hos SGA børn anbefales det at måle IGF-I niveauet før behandlingsstart og herefter 2 gange årligt. Hvis IGF-I niveauet ved gentagne målinger overstiger +2 SD sammenlignet med referencen for alder og pubertetsstatus, kan IGF-I / IGFBP-3 forholdet tages i betragtning ved overvejelse af dosisjustering.

Erfaring med at igangsætte behandling af SGA patienter nær pubertetsstarten er begrænset. Det kan derfor ikke anbefales at påbegynde behandlingen nær pubertetsstarten. Erfaring med patienter med Silver-Russell syndrom er begrænset.

Noget af den højdeforøgelse som er opnået ved væksthormonbehandling med af børn med lav højde født for små i forhold til deres gestationsalder (SGA) kan gå tabt, hvis behandlingen stoppes før sluthøjde er nået.

Ved kronisk nyreinsufficiens bør nyrefunktionen være under 50% af det normale, før væksthormonterapi påbegyndes. For at verificere vækstforstyrrelse bør væksten følges 1 år, før behandling påbegyndes. I løbet af denne periode bør konservativ behandling af nyresvigt (som omfatter kontrol af acidose, hyperparathyreoidisme og ernæringsstatus) være iværksat, og den bør opretholdes under behandlingen.

Behandlingen bør afbrydes ved nyretransplantation.

Der findes endnu ingen data om sluthøjde hos Genotropinbehandlede patienter med kronisk nyreinsufficiens.

Genotropins virkning på helbredelse blev undersøgt i to placebokontrollerede afprøvninger med 522 kritisk syge voksne patienter med komplikationer efter åben hjertekirurgi, abdominalkirurgi, multiple akcidentielle traumer eller akut respirationssvigt. Mortaliteten var højere hos patienter behandlet med 5,3 eller 8 mg <Særnavn> daglig end hos patienter behandlet med placebo, hhv. 42% og 19%. Med baggrund i denne information bør disse patientgrupper ikke behandles med Genotropin. Da der ikke findes information om sikkerhed ved væksthormonsubstitutionsbehandling til akut kritisk syge patienter bør fordelene ved fortsat behandling i denne situation afvejes overfor den potentielle risiko. Hos alle patienter, som udvikler anden eller lignende akut kritisk sygdom, bør fordelene ved behandling med <Særnavn> afvejes overfor den potentielle risiko.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Data fra et interaktionsstudie med voksne patienter med væksthormonmangel tyder på, at somatropin-administration kan øge clearance af stoffer, som metaboliseres af cytokrom P450 isoenzymer. Clearance af stoffer, som metaboliseres af cytokrom P450 3A4 (f.eks. kønshormoner, kortikosteroider, antikonvulsiva og cyklosporin), kan især øges og medføre lavere plasmaniveauer af disse stoffer. Den kliniske betydning af dette er ukendt. Se også afsnit 4.4 vedrørende diabetes mellitus og thyroideaforstyrrelser samt afsnit 4.2 for redegørelse om oral østrogenersatningsbehandling.

4.6 Graviditet og amning

Der er ingen klinisk erfaring med anvendelse til gravide kvinder. Dyreeksperimentelle data er ufuldstændige. Behandling med <Særnavn> bør afbrydes, hvis der opstår graviditet.

Under normal graviditet falder de hypofysære væksthormonniveauer markant efter 20. graviditetsuge og erstattes næsten udelukkende af placentavæksthormon efter 30. uge. På baggrund af dette er det usandsynligt at fortsat erstatningsterapi med somatropin skulle være nødvendig hos kvinder med væksthormonmangel i tredje graviditetstrimester.

Det vides ikke om somatropin udskilles i modermælken, men absorption af intakt protein fra barnets mavetarmkanal er yderst usandsynlig.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Somatropin påvirker ikke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Patienter med væksthormonmangel er karakteriseret ved extracellulært volumenunderskud. Når behandling med somatropin påbegyndes, korrigeres dette underskud hurtigt. Hos voksne patienter er bivirkninger på grund af væskeretention, som f.eks. perifere ødemer, ekstremitetsstivhed, arthralgi, myalgi og paræstesi almindelige. Generelt er disse bivirkninger milde til moderate, opstår indenfor de første behandlingsmåneder og aftager spontant eller ved dosisreduktion.

Incidensen af disse bivirkninger er relateret til den indgivne dosis, patientens alder og muligvis omvendt relateret til patientens alder ved vækshormonmangelens start. Hos børn er denne type bivirkninger mindre almindelige.

Forbigående lokale hudreaktioner på injektionsstedet hos børn er almindelige.

Sjældne tilfælde af diabetes mellitus type II er rapporteret.

Sjældne tilfælde af benign intrakraniell hypertension er rapporteret.

Karpaltunnelsyndrom er en mindre almindelig hændelse blandt voksne.

Somatropin har medført antistofdannelse hos ca.1% af patienterne. Antistoffernes bindingskapacitet har været lav, og der har ikke været kliniske forandringer i forbindelse med antistofdannelsen.

Godartede og ondartede svulster

Meget sjældne (<1/10.000): Leukæmi.

Forstyrrelser i immunsystemet

Almindelige (>1/100, <1/10): Antistofdannelse.

Endokrine sygdomme

Sjældne (>1/10.000, <1/1000): Diabetes mellitus type II.

Sygdomme i nervesystemet

Almindelige (>1/100, <1/10): Paræstesi hos voksne.

Mindre almindelige (>1/1000, <1/100): Karpaltunnelsyndrom hos voksne; Paræstesi hos børn.

Sjældne (>1/10.000, <1/1000): Benign intrakraniell hypertension.

Sygdomme i hud og subkutane væv

Almindelige (>1/100, <1/10): Forbigående lokale hudreaktioner hos børn.

Sygdomme i bevægeapparatet, bindevæv og knogler

Almindelige (>1/100, <1/10): Ekstremitetsstivhed, arthralgi, myalgi hos voksne.

Mindre almindelige (>1/1000, <1/100): Ekstremitetsstivhed, arthralgi, myalgi hos børn.

Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet

Almindelige (>1/100, <1/10): Perifere ødemer hos voksne.

Mindre almindelige (>1/1000, <1/100): Perifere ødemer hos børn.

Der findes meddelelse om, at somatropin reducerer serumkortisolniveauerne, muligvis ved at påvirke carrier proteiner eller ved øget leverclearance. Den kliniske betydning af disse fund kan være begrænset. Ikke desto mindre bør kortikosteroiderstatningsbehandling optimeres, før Genotropin-behandling påbegyndes.

Der er meddelelser om meget sjældne tilfælde af leukæmi hos børn med væksthormonmangel, som er behandlet med somatropin, men incidensen viser sig at være den samme som hos børn uden væksthormonmangel.

4.9 Overdosering

Der findes ingen oplysninger om overdosering eller forgiftning.

Akut overdosering kunne initialt medføre hypoglykæmi og derefter hyperglykæmi.

Lang tids overdosering kunne resultere i tegn og symptomer i overensstemmelse med den kendte virkning af human væksthormonoverskud.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

ATC-kode: H 01 AC 01

Somatropin er et potent stofskiftetormon med betydning for fedt-, kulhydrat- og proteinmetabolismen. Hos børn med utilstrækkeligt endogent væksthormon, stimulerer somatropin lineær vækst og forøger væksthastigheden. Hos voksne, såvel som hos børn, opretholder somatropin en normal kropsammensætning ved at forøge kvælstofretention og stimulere skeletmuskelvækst og fedtmobilisation. Visceralt adipøst væv reagerer især på somatropin. Ud over forøget lipolyse nedsætter somatropin optagelsen af triglycerider i kroppens fedtdepoter. IGF-I's (Insulin-like Growth Factor-1) og IGFBP3's (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3) serumkoncentrationer øges af somatropin. Herudover er følgende virkninger påvist:

- Fedtmetabolisme: Somatropin inducerer hepatisk LDL kolesterolreceptorer og påvirker profilen af serumlipider og lipoproteiner. Generelt medfører administration af somatropin til patienter med væksthormonmangel fald i serum LDL og apolipoprotein B. Der kan også ses en reduktion i totalt kolesterolindhold i serum.
- Kulhydratmetabolisme: Somatropin øger insulin, men fastebloodsukker er normalt uforandret. Børn med hypopituitarisme kan opleve fastehypoglykæmi. Denne tilstand ændres med somatropin.
- Vand og mineralmetabolisme: Væksthormonmangel er forbundet med nedsat plasma- og extracellulærvolumen. Begge øges hurtigt efter somatropinbehandling. Somatropin inducerer natrium-, kalium- og fosforretention.
- Knoglemetabolisme: Somatropin stimulerer knogleskeletomsætningen. Langtidsbehandling med somatropin til væksthormonmangelpatienter med osteopeni medfører en forøgelse i knoglemineralindhold og tæthed på vægtbærende steder.
- Fysisk kapacitet: Muskelstyrke og fysisk arbejdskapacitet forbedres efter langtidsbehandling med somatropin. Somatropin øger også hjertets slagvolumen, men mekanismen er endnu ikke klarlagt. Et fald i perifer karmodstand kan bidrage til denne virkning.

I kliniske forsøg med børn med lav højde født for små i forhold til deres gestationsalder (SGA) har doser på 0,033 og 0,067 mg/kg/dag været anvendt indtil sluthøjde. Hos 56 patienter, der løbende blev behandlet og (næsten) nåede sluthøjde, var gennemsnitsændringen i højde fra starten af behandlingen +1.90 SDS (0.033 mg/kg/dag) og +2.19 SDS (0.067 mg/kg/dag). Data fra litteraturen om ubehandlede SGA børn uden tidlig spontan catch-up angiver en sen vækst på 0.5 SDS. Langtidssikkerhedsdata er stadig begrænsede.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Biotilgængeligheden af subkutan administreret <Særnavn> er ca. 80% hos både raske personer og væksthormonmangelpatienter. En s.c. somatropindosis på 0,035 mg/kg medfører plasma $C_{\max}$ og $t_{\max}$ værdier i størrelsesordenen hhv. 13-35 ng/ml og 3-6 timer.

Elimination

Den gennemsnitlige terminale halveringstid for <Særnavn> efter i.v. administration til voksne med væksthormonmangel er ca. 0,4 timer. Efter s.c. administration opnås imidlertid halveringstider på 2-3 timer. Den observerede forskel skyldes sandsynligvis langsom absorption fra injektionsstedet efter s.c. administration.

Sub-populationer

Somatropins absolutte biotilgængelighed synes at være den samme hos mænd og kvinder efter s.c. administration.

Information om somatropins farmakokinetik i geriatriske og pædiatriske populationer, hos forskellige racer og hos patienter med nyre-, lever- eller hjerneinsufficiens er enten ufuldstændig eller mangler.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I forsøg vedrørende generel toksicitet, lokal tolerance og reproduktionstoksicitet blev der ikke set klinisk relevante virkninger.

In vitro og in vivo genotoksicitetsforsøg på genmutationer og induktion af kromosomaberrationer har været negative.

Der er set en øget kromosomskørhed i et enkelt in-vitro forsøg med lymfocytter fra patienter i langtidsbehandling med somatropin og senere behandling med det radiomimetiske stof bleomycin. Den kliniske betydning af dette fund er uklar.

I et andet forsøg blev der ikke set stigning i kromosomabnormiteter i lymfocytter fra patienter efter langtidsbehandling med somatropin.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

<Udfyldes med den relevante information>

6.2 Uforligeligheder

<Udfyldes med den relevante information>

6.3 Opbevaringstid

<Udfyldes med den relevante information>

6.4 Særlige opbevaringsforhold

<Udfyldes med den relevante information>

6.5 Emballage (art og indhold)

<Udfyldes med den relevante information>

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

<Udfyldes med den relevante information>

- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
- 9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**