

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 Norditropin 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

<Udfyldes i henhold til lægemidlet>

Somatropin (recombinant DNA produceret i E-coli).

1 mg somatropin svarer til 3 IE (Internationale Enheder) somatropin

3. LÆGEMIDDELFORM

<Udfyldes i henhold til lægemidlet>

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Børn:

Manglende/nedsat vækst som skyldes væksthormonmangel.

Manglende/nedsat vækst hos piger som skyldes Turner's syndrom.

Nedsat vækst hos præpubertale børn på grund af kronisk nyresygdom.

Vækstforstyrrelse hos børn (aktuel højde SDS < -2,5 og højde justeret for forældrenes SDS mindst < -1), som er født små i forhold til svangerskabets længde (SGA) med vægt og længde under - 2 SD og uden spontan vækstforøgelse (HV SDS < 0 indenfor det sidste år) ved 4-års alderen eller senere

Voksne:

Udtalt væksthormonmangel hos patienter med kendt hypothalamus-hypofyse sygdom (tilstedeværelse af en anden defekt akse end prolactin) demonstreret ved to stimulationstests for væksthormonsekretion. Test for væksthormonmangel bør finde sted efter tilstrækkelig påbegyndelse af erstatningsterapi for enhver anden defekt akse. Hos voksne med væksthormonmangel fra barndommen bør diagnosen genbekræftes ved to stimulationstests.

Hos voksne er insulin hypoglykæmitesten den foretrukne stimulationstest.

Hvor stimulation med insulin er kontraindiceret, skal en alternativ provokationstest anvendes. Den kombinerede arginin-væksthormon releasing hormon stimulationstest anbefales. En arginin- eller glucagontest kan også overvejes. Imidlertid har disse tests ikke samme diagnostiske værdi som insulin hypoglykæmitesten.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering er individuel og skal altid justeres i overensstemmelse med patientens respons på behandlingen.

Begrænset udlevering.

<Særnavn> bør kun administreres af læger med specialkendskab til de terapeutiske indikationer for brugen.

Generelt anbefales en daglig subkutan administration om aftenen. Injektionsstedet bør varieres for at undgå lipoatrofi.

Generel anbefalet dosis:

Børn:

Væksthormon insufficiens

25 - 35 µg/kg/dag eller 0,7 - 1,0 mg/m²/dag

Svarende til: 0,07 - 0,1 IE/kg/dag (2 - 3 IE/m²/dag)

Turner's syndrom

50 µg/kg/dag eller 1,4 mg/m²/dag

Svarende til 0,14 IE/kg/dag (4,3 IE/m²/dag)

Kronisk nyresygdom

50 µg/kg/dag eller 1,4 mg/m²/dag

Svarende til 0,14 IE/kg/dag (4,3 IE/m²/dag)

Mindre end svarende til gestationsalder (Small for Gestational Age =(SGA))

35 µg/kg/dag eller 1 mg/m²/dag

Svarende til 0,1 IE/kg/dag (3 IE/m²/dag)

Anbefalet dosis er 0,035 mg/kg/dag, indtil sluthøjden er opnået (se afsnit 5.1).

Behandlingen bør seponeres efter første behandlingsår, såfremt væksthastigheden SDS er mindre end +1.

Behandlingen bør seponeres, hvis væksthastigheden er < 2 cm/år og, hvis dette skal underbygges, knoglealderen er > 14 år (piger) eller >16 år (dreng) svarende til lukning af epifyselinier.

Voksne:

Substitutionsterapi hos voksne

Dosis skal justeres efter den enkelte patients behov. Det anbefales at starte behandlingen med en lav dosis 0,15 – 0,3 mg/dag (0,45 – 0,9 IE/dag). Det anbefales at forøge dosis gradvist med månedlige intervaller baseret på klinisk respons og på patientens erfaringer med bivirkninger. Serum insulinlignende vækstfaktor I (IGF-I) kan anvendes som vejledning ved dosistitrering. Dosisbehovet falder med alderen. Vedligeholdelsesdosis varierer betydeligt fra person til person, men overstiger sjældent 1,0 mg/dag (3 IE/dag).

4.3 Kontraindikationer

Aktive maligne tumorer.

Et intrakranielt neoplasma skal være inaktivt, og anti-tumorbehandling skal være afsluttet, før iværksættelse af behandling.

Graviditet og amning se afsnit 4.6.

Overfølsomhed overfor indholdsstofferne i præparaterne.

For børn med kronisk nyresygdom bør behandling med <Særnavn> afbrydes ved nyretransplantation.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Børn som behandles med <Særnavn> bør regelmæssigt vurderes af en specialist. <Særnavn> behandling bør altid startes af en læge med speciel kendskab til væksthormonmangel og dets behandling. Dette gælder også for behandling af Turner's syndrom og kronisk nyresygdom. Data vedrørende <Særnavn> behandlingens virkning på sluthøjde er for patienter med Turner's syndrom manglende og for børn med kronisk nyresygdom begrænsede.

Stimulation af knoglevækst hos børn kan kun forventes, indtil epifysen (vækstzonen) er lukket.

Dosering til børn med kronisk nyresygdom er individuel og må justeres svarende til individuel respons på behandlingen. Vækstproblemer bør klarlægges før <Særnavn> behandling. Dette sker ved at følge væksten under optimal behandling af nyresygdom i minimum et år.

Under <Særnavn> behandling bør konservativ uræmibehandling fortsættes med almindelig medicinering og om nødvendigt dialyse.

Patienter med kronisk nyresygdom oplever normalt et fald i nyrefunktionen som del af det naturlige forløb af deres sygdom. Imidlertid bør nyrefunktionen observeres under <Særnavn> behandling for et betydeligt fald eller en stigning i den glomerulære filtrationshastighed (som kunne tyde på hyperfiltration).

Hos lave børn født SGA kan der være andre medicinske årsager eller behandlinger, som kan forklare vækstforstyrrelser end væksthormonmangel. Udredning bør foretages inden initiering af behandling.

Hos SGA-børn anbefales det at måle fasteinsulin og – blodglucose inden behandling initieres samt årligt herefter. For patienter med øget risiko for diabetes mellitus (f.eks. disposition for diabetes, fedme, alvorlig insulinresistens, acanthosis nigricans) bør oral glucose tolerance test (OGTT) foretages. Hvis der klart forekommer diabetes, bør der ikke gives væksthormon.

Hos SGA-børn anbefales det at måle IGF-I niveau inden behandling initieres samt herefter 2 gange årligt. Såfremt gentagne målinger af IGF-I niveau overstiger referenceinterval for alder og pubertetsstatus med +2 SD, bør IGF-I/IGFBP-3 forholdet bruges som vejledning til dosisjustering.

Erfaringer med at påbegynde behandling af SGA-børn tæt ved pupertet er begrænset, og det kan derfor ikke anbefales.

Erfaring med patienter med Silver-Russell syndrom er begrænset.

Noget af den vækstforøgelse, som opnås ved behandling af lave børn født SGA, kan gå tabt, såfremt behandlingen stoppes, før sluthøjde er opnået.

Somatropin har vist sig at påvirke kulhydratmetabolismen, og derfor bør patienter observeres for tegn på glukoseintolerance.

Serumthyroxinniveauer kan falde under behandling med <Særnavn> på grund af den forøgede perifere deiodering af T4 til T3.

Hos patienter med progressiv pituitær sygdom, kan hypothyroidisme udvikles.

Patienter med Turner's syndrom har en forhøjet risiko for at udvikle primær hypothyroidisme associeret med anti-thyroide antistoffer.

Da hypothyroidisme påvirker <Særnavn> behandlingens respons, bør patienter have foretaget periodisk thyroidea funktionstest, og der bør substitueres med thyroideahormon når dette er indikeret.

Hos insulinbehandlede patienter kan det være nødvendigt med en justering af insulindosis efter initiering af <Særnavn> behandling.

Patienter med væksthormonmangel sekundært til en intrakraniell lidelse bør regelmæssigt undersøges for udvikling eller tilbagefald af den tilgrundsliggende sygdomsproces.

Leukæmi er rapporteret hos en lille gruppe af patienter med væksthormonmangel, og nogle af disse var behandlet med somatropin. Baseret på 10 års global vurdering er der ingen forhøjet risiko for at udvikle leukæmi under somatropin behandling.

For patienter med komplet remission efter tumorer eller maligne sygdomme har væksthormonterapi ikke vist sammenhæng med en større tilbagefaldsrate. Alligevel bør patienter, som har opnået komplet remission efter malign sygdom, følges nøje for tilbagefald efter påbegyndelse af <Særnavn> behandling.

Femural epifyseløsning kan forekomme hyppigere hos patienter med endokrine sygdomme. Legg-Calvé-Perthes sygdom ses oftere hos patienter med lav legemshøjde. Disse sygdomme kan vise sig ved udvikling af halten eller klager over hofte- eller knæsmærter; læger og forældre bør være opmærksomme på disse omstændigheder.

Skoliose kan progredierte hos ethvert barn med hurtig vækst. Under behandlingen skal der derfor monitoreres for tegn på skoliose. Det er imidlertid ikke påvist, at væksthormonbehandling øger incidensen eller sværhedsgraden af skoliose.

I tilfælde af svær eller tilbagevendende hovedpine, visuelle problemer, kvalme og/eller opkastninger anbefales det at udføre en fundoscopy med henblik på papilødem. Hvis papilødem bekræftes, bør godartet intrakraniell hypertension overvejes, og hvis det er muligt bør behandlingen med væksthormon afsluttes.

På nuværende tidspunkt er der ikke tilstrækkelig viden til at vejlede om klinisk beslutningstagning for patienter med tidligere intrakraniell hypertension. Hvis væksthormonbehandling genstartes, er det nødvendigt at følge symptomer for intrakraniell hypertension nøje.

Væksthormonmangel hos voksne er en livslang sygdom og bør derfor behandles tilsvarende. Imidlertid er erfaring med behandling af væksthormonmangel i mere end fem år stadig begrænset. Ligeledes er erfaring med behandling af væksthormonmangel hos patienter over 60 år begrænset.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig glukokortikoidbehandling kan hæmme væksten og modvirker derfor den vækstfremmende effekt af <Særnavn>. Effekten af væksthormon på sluthøjde kan også påvirkes af behandling med andre hormoner f.eks. gonadotropin, anabolske steroider, østrogen og thyroideahormon.

4.6 Graviditet og amning

På nuværende tidspunkt er der utilstrækkelig viden om sikkerheden ved anvendelse af somatropinterapi under graviditet. Muligheden for, at somatropin udskilles i brystmælken, kan ikke udelukkes.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

4.8 Bivirkninger

Væskeophobning med perifert ødem kan forekomme, og specielt hos voksne kan karpal tunnelsyndrom ses. Symptomerne er normalt forbigående og dosisafhængige, men en reduktion af dosis kan være nødvendig. Mild artralgi, muskelsmerter og paræstesi kan også forekomme hos voksne, men er normalt selvbeholdende.

Bivirkninger hos børn er sjældne. Den integrerede Norditropin database indeholder data fra børn, der er blevet behandlet i op til 8 år. Hovedpine er rapporteret med en forekomst på 0,04 pr. patientår.

Dannelse af antistoffer rettet mod somatropin er sjældent blevet observeret under Norditropinbehandling. Titre og bindingskapaciteter af disse antistoffer har været meget lave og har ikke påvirket vækstrespons på Norditropinbehandling.

Under behandling med <Særnavn> kan lokale reaktioner forekomme på injektionsstedet.

Enkelte tilfælde af godartet intrakraniell hypertension er blevet rapporteret.

4.9 Overdosering

Information vedrørende overdosering og forgiftning mangler.

Akut overdosering kan initialt føre til lave blodsukkerniveauer efterfulgt af høje blodsukkerniveauer. Disse lavere blodsukkerniveauer er blevet påvist biokemisk, men uden kliniske tegn på hypoglykæmi. Længere tids overdosering kan resultere i tegn og symptomer svarende til de kendte virkninger af for meget væksthormon.

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

ATC: H 01 AC 01

<Særnavn> indeholder somatropin, som er det humane væksthormon produceret ved rekombinant DNA teknologi. Det er et anabolisk peptid på 191 aminosyrer stabiliseret med to disulfidbroer med en molekylvægt på ca. 22.000 Dalton.

<Særnavn> hovedvirkning består i stimulering af skelet og somatisk vækst samt udtalt påvirkning af kroppens metaboliske processer.

Når væksthormon mangel behandles, sker der en normalisering af kropssammensætningen, og dette resulterer i en forøgelse af fedtfri masse og et fald i fedtmasse.

Somatropin udøver overvejende dets virkning gennem insulin-lignende vækstfaktor I (IGF-I). IGF-I produceres i væv overalt i kroppen men dog hovedsageligt i leveren. Mere end 90% af IGF-I er bundet til bindingsproteiner (IGFBP's) af hvilke IGFBP-3 er det vigtigste.

Hormonets lipolytiske og proteinbesparende virkning har specielt betydning under tilstande med stress.

Somatropin forøger knogleomsætningen, hvilket ses af forhøjede plasmaniveauer af biokemiske knoglemarkører. Hos voksne sker der en svag nedgang af knoglemasse i de første måneder af behandlingen, på grund af en mere udtalt knogleresorption. Ved fortsat behandling vil der imidlertid ske en øgning af knoglemassen.

I kliniske studier med lave SGA-børn er anvendt en dosering på 0,033 og 0,067 mg/kg/dag, indtil sluthøjde er opnået. Hos 56 patienter, som blev kontinuert behandlet, og som næsten havde nået sluthøjde, var den gennemsnitlige ændring af højden fra behandlingens start på + 1,90 SDS (0,033 mg/kg/dag) og + 2,19 SDS (0,067 mg/kg/dag). Resultater fra litteraturen på ubehandlede SGA-børn, som ikke udviste en spontan vækstforøgelse, indikerer en senere vækst på 0,5 SDS. Langtidssikkerhedsdata er stadig begrænsede.

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Under i.v. infusion af Norditropin (33ng/kg/min i 3 timer) hos 9 patienter med væksthormonmangel blev følgende resultater fundet: Serum halveringstiden: $21,1 \pm 1,7$ min, metabolisk clearance rate: $2,33 \pm 0,58$ ml/kg/min og fordelingsrum: $67,6 \pm 14,6$ ml/kg.

<Udfyldes i henhold til lægemidlet>

5.3 Prækliniske oplysninger

<Udfyldes i henhold til lægemidlet>

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

<Udfyldes i henhold til lægemidlet>

6.2 Uforligeligheder

<Udfyldes i henhold til lægemidlet>

6.3 Opbevaringstid

<Udfyldes i henhold til lægemidlet>

6.4 Særlige opbevaringsforhold

<Udfyldes i henhold til lægemidlet>

6.5 Emballage

<Udfyldes i henhold til lægemidlet>

6.6 Instruktioner vedrørende håndtering

<Udfyldes i henhold til lægemidlet>

7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<Udfyldes i henhold til lægemidlet>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

<Udfyldes i henhold til lægemidlet>

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

<Udfyldes i henhold til lægemidlet>

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<Udfyldes i henhold til lægemidlet>