

LIITE III

VIITEJÄSENVALTION MUUTETTU VALMISTEYHTEENVETO

Huomioitavaa: Oheinen valmisteyhteenveto oli Norditropinia ja sen rinnakkaisnimiä käsittelevän 7(5) artiklan mukaista tutkimuspyyntöä koskevan Komission päätöksen liitteenä. Teksti oli ajantasainen päätöksentekohetkellä.

Komission päätöksen jälkeen Jäsenvaltioiden viranomaiset päivittävät tuoteinformaatiota tarpeen mukaan. Sen vuoksi tämä valmisteyhteenveto ei välttämättä vastaa tämänhetkistä tekstiä.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<Kauppanimi>

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

<Täydennetään asianmukaisesti>

Somatropiini (valmistettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla, tuotettu *E-coli* -bakteerissa).

1 mg somatropiinia vastaa 3 IU (kansainvälinen yksikkö) somatropiinia.

3. LÄÄKEMUOTO

<Täydennetään asianmukaisesti>

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lapset:

Kasvuhormonin vajauksesta johtuva kasvun hidastuminen.

Gonadaalisesta dysgenesiasta johtuva tyttöjen kasvun hidastuminen (Turnerin oireyhtymä).

Kroonisesta munuaistaudista johtuva lasten kasvun hidastuminen ennen murrosikää.

Kasvuhäiriö (nykyinen suhteellinen pituus (SDS) < -2,5 ja vanhempien pituuteen sovellettu suhteellinen pituus (SDS) < -1) lyhyillä lapsilla, jotka ovat gestatioikänsä nähden syntyneet pienikokoisina (SGA). Näillä lapsilla syntymäpaino ja/tai -pituus ovat alle -2 SD, eikä kiinnittökasvua (HV SDS < 0 viimeisen vuoden aikana) ole ollut neljänteen ikävuoteen mennessä tai myöhemmin.

Aikuiset:

Ilmeinen kasvuhormonin vajeus tunnistetussa hypotalamopituitaariakselin sairaudessa (jonkin muun aivolisäkkeen säätelemän hormonin puutos, ei kuitenkaan prolaktiinin). Kasvuhormonin vajeus tulee osoittaa kahdella stimulaatiotestillä sen jälkeen kun tarvittava muiden aivolisäkkeen säätelemien hormonien korvaushoito on aloitettu.

Lapsuusiässä alkanut kasvuhormonin vajeus, varmistettu kahdella stimulaatiotestillä.

Aikuisille insuliinihypoglykemia testi on ensisijainen. Jos se on vasta-aiheinen, käytetään muita vaihtoehtoisia stimulaatiotestejä. Tällöin suositellaan yhdistettyä arginiini-kasvuhormonin vapauttajahormonitestiä. Arginiini- tai glukagonitestiä voidaan myös harkita; näiden stimulaatiotestien diagnostinen arvo ei kuitenkaan ole yhtä vakiintunut kuin insuliinihypoglykemia testin.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus on yksilöllinen ja annos on aina säädettävä potilaan yksilöllisen hoitovasteen mukaan.

Reseptilääke.

Vain lastenendokrinologian ja/tai endokrinologian sekä lastennefrologian erikoislääkäreiden määräyksellä.

Yleensä suositellaan päivittäistä ihonalaista, illalla annettavaa injektiota. Injektiokohtaa tulee vaihdella lipoatrofian estämiseksi.

Suositeltava annostus:

Lapset:

Kasvuhormonin vajaus

25-35 µg/kg/vrk tai 0,7-1,0 mg/m²/vrk

Vastaten: 0,07-0,1 IU/kg/vrk (2-3 IU/m²/vrk)

Turnerin oireyhtymä

50 µg/kg/vrk tai 1,4 mg/m²/vrk

Vastaten: 0,14 IU/kg/vrk (4,3 IU/m²/vrk)

Krooninen munuaistauti

50 µg/kg/vrk tai 1,4 mg/m²/vrk

Vastaten: 0,14 IU/kg/vrk (4,3 IU/m²/vrk)

Gestaatioikään nähden pienikokoiset lapset (SGA)

35 µg/kg/vrk tai 1 mg/m²/vrk

Vastaten: 0,1 IU/kg/vrk (3 IU/m²/vrk)

Annosta 0,035 mg/kg/vrk yleensä suositellaan siihen saakka, kunnes loppupituus on saavutettu. (Katso kappale 5.1)

Hoito tulee lopettaa ensimmäisen hoitovuoden jälkeen, jos suhteellisen pituuden (SDS) kasvunopeus on alle +1.

Hoito tulee lopettaa myös, jos pituuskasvunopeus on < 2 cm/vuosi, ja jos asia halutaan varmentaa, luustoiän tulee olla > 14 vuotta (tytöt) tai > 16 vuotta (pojat), vastaten ikää, jolloin pitkien luiden kasvulevyt sulkeutuvat.

Aikuiset:

Aikuisten korvaushoito

Annos on säädettävä potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan. On suositeltavaa aloittaa hoito pienellä annoksella 0,15-0,3 mg/vrk (vastaten 0,45-0,9 IU/vrk). Suositusten mukaan annosta nostetaan asteittain kuukauden välein kliinisen vasteen ja potilaan kokemien haittatapahtumien mukaan.

Insuliinin kaltaisen kasvutekijä I:n (IGF-I) pitoisuutta seerumissa voidaan käyttää ohjeellisena arvona annosta määritettäessä.

Tarvittava annos pienenee iän myötä. Ylläpitoannos vaihtelee huomattavasti henkilöstä toiseen, mutta ylittää harvoin 1,0 mg/vrk (vastaten 3 IU/vrk).

4.3 Vasta-aiheet

Mitkä tahansa pahanlaatuisen kasvaimen olemassaolon merkit.

Kallonsisäisen kasvaimen pitää olla inaktiivinen ja kasvaimen hoidon päättynyt ennen hoidon aloittamista.

Raskaus ja imetys. Katso kappale 4.6.

Yliherkkyys somatropiinille tai jollekin valmisteen apuaineelle.

Kroonista munuaistautia sairastavien lasten <Kauppanimi> -hoito pitää lopettaa munuaissiirron yhteydessä

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lasten kasvuun erikoistuneen lääkärin tulee säännöllisesti tutkia lapset, joita hoidetaan <Kauppanimi> -valmisteella. Hoito tulee käynnistää vain kasvuhormonin vajaukseen ja sen hoitoon erikoistuneen lääkärin aloitteesta. Tämä rajoitus koskee myös Turnerin oireyhtymän, kroonisen munuaistaudin ja SGA:n hoitoa. <Kauppanimi> -hoitoa saaneiden lasten loppupituustietoja ei ole joko saatavilla (Turnerin oireyhtymä) tai niitä on vähän (lasten krooninen munuaistauti).

Luuston kasvun nopeutumisen mahdollisuus päättyy pitkien luiden kasvulevyjen sulkeuduttua.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville lapsille annostus on yksilöllinen ja annostus on säädettävä potilaan yksilöllisen hoitovasteen mukaan. Kasvuhäiriö tulee kiistatta varmistaa ennen <Kauppanimi> -hoidon aloittamista. Kasvuhäiriö varmistetaan seuraamalla optimaalisesti hoidetun munuaisten vajaatoimintaa sairastavan lapsen kasvua vähintään yhden vuoden ajan. Uremian konservatiiviseen hoitoon liittyvää tavanomaista lääkitystä ja tarvittaessa dialyysia tulee jatkaa <Kauppanimi> -hoidon aikana.

Kroonista munuaistautia sairastavien potilaiden munuaisten toiminta yleensä heikkenee taudin luonnollisen etenemisen seurauksena. <Kauppanimi> -hoidon aikana on joka tapauksessa varotoimenä tarkkailtava munuaisten toiminnan liiallista vähenemistä tai glomerulaarisen filtraation nopeutumista (joka saattaa johtua hyperfiltraatiosta).

Lyhyillä lapsilla, jotka ovat syntyneet gestatioikänsä nähden pienikokoisina (SGA), tulee muut lääketieteelliset syyt tai hoidot, jotka voisivat selittää kasvuhäiriön, sulkea pois ennen hoidon aloittamista.

SGA-lapsilta on suositeltavaa mitata insuliinin ja verensokerin paastoarvot ennen hoidon aloittamista ja vuosittain sen jälkeen. Potilaille, joilla on lisääntynyt riski sairastua diabetes mellitukseen (esim. lähisuvussa esiintynyt diabetes, liikalihavuus, vaikea insuliiniresistanssi, acanthosis nigricans), tulee tehdä oraalinen sokerirasituskoe (OGTT). Jos esiintyy selvää diabetesta, kasvuhormonia ei tule annostella.

SGA-lapsilta suositellaan mitattavaksi myös IGF-I-taso ennen hoidon aloittamista ja kaksi kertaa vuodessa sen jälkeen. Jos IGF-I-taso toistuvissa mittauksissa ylittää +2 SD verrattuna vastaavaan ikään ja puberteettiseen kehitysvaiheeseen, IGF-I/IGFBP-3 -suhde voidaan ottaa huomioon annosta määritettäessä.

Kokemuksia hoidon aloittamisesta lähellä murrosiän alkamista olevilla SGA-potilailla on rajoitetusti. Sen vuoksi hoidon aloittamista puberteetin alkamisen lähetyvillä ei suositella. Kokemuksia potilailla, joilla on Silver-Russell syndrooma, on rajoitetusti.

Osa pituuskasvulisäyksestä, joka saavutetaan hoidettaessa lyhyitä SGA-lapsia kasvuhormonilla, saattaa hävitä, jos hoito lopetetaan ennen kuin loppupituus on saavutettu.

Koska somatropiini vaikuttaa hiilihydraattiaineenvaihduntaan, tulee potilaiden glukoosin sietoa tarkkailla.

Tyroksiinin pitoisuus seerumissa saattaa laskea <Kauppanimi> -hoidon aikana, koska perifeerinen dejodointi tyroksiinista trijodityroniiniksi lisääntyy. Progressiivista hypopituitarismia sairastaville potilaille saattaa kehittyä hypotyreoosi. Turnerin oireyhtymää sairastavilla potilailla on lisääntynyt riski saada primaarinen hypotyreoosi, johon liittyy kilpirauhasvasta-aineita. Koska hypotyreoosi vaikuttaa <Kauppanimi> -valmisteen hoitovasteeseen, tulee potilaiden kilpirauhasen toiminta tutkia säännöllisin väliajoin ja tarvittaessa aloittaa kilpirauhashormonikorvaushoito.

Diabeetikon insuliiniannosta voidaan joutua säätämään sen jälkeen kun <Kauppanimi> -hoito on aloitettu.

Potilaita, joiden kasvuhormonin vajaus on seuraus kallonsisäisestä leesioista, tulee tutkia toistuvasti perussairauden etenemisen tai uusiutumisen poissulkemiseksi.

Kasvuhormonin vajeesta sairastavista potilaista pieni määrä on sairastunut leukemiaan. Osa näistä potilaista on hoidettu somatropiinilla. Maailmanlaajuisen 10 vuotta kestäneen seurannan perusteella somatropiinihoito ei lisää riskiä sairastua leukemiaan. Tuumorista tai pahanlaatuisesta sairaudesta täysin parantuneiden potilaiden kasvuhormonihoitoon ei ole liittynyt lisääntyntä taudin uusiutumista. Näitä potilaita tulee kuitenkin taudin mahdollisen uusiutumisen takia seurata tarkasti sen jälkeen, kun *<Kauppanimi>* -hoito on aloitettu.

Reisiluun epifyysin sijoiltaanmenoa saattaa esiintyä useammin potilailla, joilla on häiriöitä umpirauhaserityksessä. Legg-Calvé-Perthesin tauti saattaa esiintyä useammin lyhytkasvuisilla potilailla. Nämä taudit voivat ilmetä ontumisena tai valituksena lonkka- tai polvikivusta ja lääkkeiden ja vanhempien tulisi olla tarkkaavaisia havaitakseen nämä mahdolliset oireet.

Kenellä tahansa lapsella saattaa esiintyä skolioosia nopean kasvukauden aikana. Mahdollisia skolioosin merkkejä tulee tarkkailla hoidon aikana. Kasvuhormonihoitoon ei kuitenkaan ole osoitettu lisäävän skolioositapauksia tai skolioosin vaikeusastetta.

Jos potilaalla on vaikeaa tai toistuvaa päänsärkyä, näköhäiriöitä, pahoinvointia ja/tai oksentelua, suositellaan silmälääkärin tutkimusta papillaödeeman poissulkemiseksi. Jos papillaödeema todetaan, hyvänlaatuisen intrakraniaalisen hypertension mahdollisuus tulee ottaa huomioon ja kasvuhormonihoito tulee tarvittaessa keskeyttää.

Toistaiseksi ei ole riittävästi kokemusta ohjaamaan kliinistä päätöksentekoa hoidettaessa potilaita, joiden intrakraniaalinen hypertensio on hoidettu. Jos kasvuhormonihoito aloitetaan uudestaan, on välttämätöntä tarkkailla mahdollisia intrakraniaalisen hypertension oireita.

Aikuisten kasvuhormonin vajaus on elinikäinen tauti ja hoitotarve on sen mukainen, mutta kokemukset yli 60-vuotiaiden potilaiden hoidosta ja yli viisi vuotta jatkuneesta hoidosta ovat yhä niukat.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen glukokortikoidihoito saattaa estää kasvua vähentäen näin *<Kauppanimi>* -valmisteen kasvua edistävää vaikutusta. Kasvuhormonin tehoon loppupituuden suhteen voi myös vaikuttaa muu samanaikainen hormonihoito, esim. gonadotropiini, anaboliset steroidit, estrogeeni ja kilpirauhashormoni.

4.6 Raskaus ja imetys

Tiedot somatropiinin käytön turvallisuudesta raskauden aikana eivät ole riittäviä. Mahdollisuutta, että somatropiini kulkeutuu äidinmaitoon, ei voida sulkea pois.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei vaikutusta.

4.8 Haittavaikutukset

Nesteen keräytymistä ja tästä johtuvaa perifeeristä turvotusta saattaa esiintyä ja varsinkin aikuisille saattaa tulla rannekanavaoireyhtymä. Oireet ovat yleensä ohimeneviä ja annoksesta riippuvia, mutta saattavat vaatia annoksen pienentämistä. Aikuisilla saattaa esiintyä myös lievää nivelkipua, lihaskipua ja parestesiaa, jotka ovat yleensä itsestään ohimeneviä.

Lapsilla haittavaikutukset ovat harvinaisia. Integroitu <Kauppanimi> -tietokanta sisältää tietoja lapsista, joita on hoidettu jopa kahdeksan vuotta. Raportoitujen päänsärkytapauksen esiintymistiheys on 0,04/potilasvuosi.

Somatropiinin vasta-aineita on harvoin havaittu <Kauppanimi> -hoidon aikana. Näiden vasta-aineiden tiitterit ja sitomiskyky ovat olleet hyvin alhaisia eivätkä ne ole vaikuttaneet <Kauppanimi> -hoidon tuomaan pituuskasvun nopeutumiseen.

<Kauppanimi> -hoidon aikana saattaa ilmetä paikallisia ihoreaktioita injektiokohdassa.

Joitakin harvoja hyvänlaatuisia intrakraniaalisia hypertensio-tapauksia on raportoitu.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ja myrkytyksestä ei ole tietoja.

Akuutti yliannostus voi aluksi aiheuttaa alentuneita verensokeripitoisuuksia ja myöhemmin kohonneita verensokeripitoisuuksia. Alentuneet verensokeripitoisuudet on havaittu biokemiallisesti, mutta hypoglykemian kliinisiä merkkejä ei ole havaittu. Pitkäaikainen yliannostus voi aiheuttaa ihmisen kasvuhormonin ylituotannon yhteydessä esiintyviä merkkejä ja oireita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

ATC: H01AC01

<Kauppanimi> sisältää somatropiinia, joka on yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettua ihmisen kasvuhormonia. Se on anabolinen peptidi, jossa on 191 aminohappoa. Aminohappoja stabiloii kaksi disulfidisiltaa. Kasvuhormonin molekyylipaino on noin 22.000 Daltonia.

Kasvuhormonin tärkeimpiä vaikutustapoja ovat luuston ja somaattisen kasvun stimulointi ja selvä vaikutus kehon aineenvaihduntaan. Kun kasvuhormonin vajausta hoidetaan lihasmassan ja rasvakudoksen määrät normalisoituvat eli lihasmassa lisääntyy ja rasvakudos vähentyy. Suurin osa somatropiinin vaikutuksista välittyy insuliininkaltaisen kasvutekijä I:n (IGF-I) kautta. IGF-I:tä syntyy kaikissa kudoksissa, eniten maksassa. Enemmän kuin 90 % IGF-I:stä sitoutuu sitojaproteiineihin (IGFBP), joista IGFBP-3 on tärkein.

Hormonin lipolyttinen ja proteiineja säästävä vaikutus on erityisen tärkeää elimistön räsitusolosuhteissa.

Somatropiini nopeuttaa luukudoksen uudelleenmuodostumista nostaen edelleen biokemiallisten merkkiaineiden pitoisuutta seerumissa. Aikuisten luun tiheys pienenee hieman somatropiinihoidon ensimmäisten kuukausien aikana lisääntyneen luun resorption seurauksena, pitkäaikainen hoito lisää kuitenkin luun tiheyttä.

Kliinisissä tutkimuksissa lyhyiden lasten, jotka ovat syntyneet gestaatioikänsä nähden pienikokoisina, hoidossa käytettiin annoksia 0,033-0,067 mg/kg/vrk, kunnes loppupituus saavutettiin. Jatkuvassa hoidossa olleilla 56 potilaalla, jotka saavuttivat (lähes) loppupituuden, keskimääräinen muutos pituudessa verrattuna pituuteen hoidon alussa oli +1,90 SDS (0,033 mg/kg/vrk) ja +2,19 SDS (0,067 mg/kg/vrk). Kirjallisuustiedoissa sellaisilla SGA-lapsilla, joilla ei ole aikaista spontaania kiinniotokasvua ja joita ei ole hoidettu, arvioidaan 0,5 SDS myöhäiskasvua. Pitkäaikaistietoja turvallisuudesta on vielä rajoitetusti.

5.2 Farmakokinetiikka

<Kauppanimi> -valmisteen i.v.-infuusiota (33 ng/kg/min 3 tunnin ajan) seurattiin yhdeksältä kasvuhormonin vajausta sairastavalta potilaalta seuraavin tuloksin: Seerumin puoliintumisaika oli 21,1 ± 1,7 min, metabolinen puhdistuma oli 2,33 ± 0,58 ml/kg/min ja jakautumistila 67,6 ± 14,6 ml/kg.

<Täydennetään asianmukaisesti>

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

<Täydennetään asianmukaisesti>

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

<Täydennetään asianmukaisesti>

6.2 Yhteensopimattomuudet

<Täydennetään asianmukaisesti>

6.3 Kestoaika

<Täydennetään asianmukaisesti>

6.4 Säilytys

<Täydennetään asianmukaisesti>

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

<Täydennetään asianmukaisesti>

6.6 Käyttö- ja käsittely- <sekä hävittämis> ohjeet

<Täydennetään asianmukaisesti>

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

<Täydennetään asianmukaisesti>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

<Täydennetään asianmukaisesti>

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<Täydennetään asianmukaisesti>

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<Täydennetään asianmukaisesti>