

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO DO ESTADO MEMBRO DE REFERÊNCIA COM ALTERAÇÕES

Nota: Este RCM foi o anexado à Decisão da Comissão na sequência do procedimento de arbitragem ao abrigo do artigo 7(5) para Norditropin e nomes associados

Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes dos Estados Membros irão actualizar a informação sobre o produto conforme necessário. Assim, este RCM pode não representar necessariamente o texto actual.

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

<Nome de fantasia>

2. COMPOSIÇÃO QUANTITATIVA E QUALITATIVA

<Completar conforme adequado>

Somatropina (origem: DNA recombinante, produzido em E. Coli).

1 mg de somatropina corresponde a 3 UI (Unidades Internacionais) de somatropina.

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

<Completar conforme adequado>

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Crianças:

Perturbações do crescimento devidas a insuficiência de hormona de crescimento.

Perturbações de crescimento em raparigas devido ao Síndrome de Turner.

Atraso de crescimento em crianças na pré-puberdade devido a doença renal crónica.

Perturbações do crescimento (altura actual < -2,5 Desvio Padrão – DP - e altura ajustada à dos progenitores < -1 DP) em crianças baixas que nasceram pequenas para a idade gestacional, com um peso e/ou comprimento à nascença inferior a -2 DP, que não conseguiram uma recuperação do crescimento (DP da velocidade de crescimento < 0 durante o último ano) até aos 4 anos ou mais de idade.

Adultos:

Deficiência pronunciada de Hormona de Crescimento na doença Hipotalâmica-hipofisária conhecida (quando existe outra deficiência do eixo, sem ser prolactina), demonstrada por dois testes provocativos depois da instituição da terapêutica de substituição adequada para qualquer outro eixo deficiente. Insuficiência de hormona de crescimento no início da infância reconfirmada por dois testes provocativos.

No adulto a tolerância à insulina é o teste provocativo seleccionado. Quando a tolerância à insulina está contra-indicada, deve utilizar-se o teste provocativo alternativo. Recomenda-se a libertação de hormona pela associação de arginina — hormona de crescimento. Pode também ser considerado um teste de arginina ou de glucagon; contudo estes testes têm menor valor de diagnóstico do que o teste de tolerância à insulina.

4.2 Posologia e modo de administração

A dose é individual e deve sempre ser ajustada de acordo com a resposta individual à terapêutica.

Somente mediante prescrição:

<Nome de fantasia> deve apenas ser prescrito por médicos com conhecimento das indicações terapêuticas.

De um modo geral é recomendada uma administração diária por via subcutânea à noite. O local da injeção deve variar de modo a prevenir uma lipoatrofia.

Posologia geralmente recomendada:

Crianças:

Insuficiência em hormona de crescimento

25-35 µg/kg/dia ou 0,7-1,0 mg/ m²/dia

Equivalente a: 0,07-0,1 UI/Kg/dia (2-3 UI/m²/dia)

Síndrome de Turner

50 µg/kg/dia ou 1,4 mg/m²/dia

Equivalente a: 0,14UI/kg/dia (4,3 UI/m²/dia)

Doença Renal Crónica

50 µg/kg/dia ou 1,4 mg/m²/dia

Equivalente a: 0,14 UI/kg/dia (4,3 UI/m²/dia)

Pequena Estatura para a Idade Gestacional

35 µg/kg/dia ou 1 mg/ m²/dia

Equivalente a: 0,1 UI/kg/dia (3 UI/m²/dia)

É geralmente recomendada uma dose de 0,035 mg/kg/dia até ser atingida a altura final. (Ver secção 5.1).

Se o desvio padrão da velocidade de crescimento for inferior a +1, o tratamento deve ser descontinuado após o primeiro ano de tratamento.

Se a velocidade de crescimento for inferior a 2 cm/ano e, em caso de necessidade de confirmação, se a idade óssea for superior a 14 anos (raparigas) ou superior a 16 anos (rapazes), idades que correspondem ao encerramento das placas epifisárias, o tratamento deve ser descontinuado.

Adultos:

Terapêutica de substituição no adulto

A dose deve ser ajustada às necessidades individuais do doente. Recomenda-se o início do tratamento com uma dosagem baixa de 0,15-0,3 mg/dia (equivalente a 0,45-0,9 UI/dia). Recomenda-se um aumento gradual da dose em intervalos mensais com base na resposta clínica e na experiência de efeitos adversos por parte do doente. O factor de crescimento I (IGF-I) idêntico à insulina no soro pode ser usado como orientação para a titulação da dose.

A dose necessária diminui com a idade. A dosagem de manutenção varia consideravelmente de pessoa para pessoa, mas raramente excede 1.0 mg/dia (equivalente a 3 UI/dia).

4.3 Contra-indicações

Qualquer evidência de tumores malignos activos.

Em caso de neoplasia intracraniana, esta deve estar inactiva e a terapêutica anti-tumoral deve ser completada antes da instituição da terapêutica.

Gravidez e aleitamento. Ver a Secção 4.6.

Hipersensibilidade à somatropina ou a qualquer dos seus excipientes.

Nas crianças com doença renal crónica <Nome de fantasia> deve ser suspenso na altura do transplante renal.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

As crianças tratadas com <Nome de fantasia> devem ser regularmente examinadas por um especialista em crescimento infantil. O tratamento com <Nome de fantasia> deve ser sempre prescrito por um médico especialista em deficiência de hormona de crescimento e seu tratamento. Isto aplica-se também nas indicações no síndrome de Turner, na doença renal crónica e em crianças que nasceram pequenas para a idade gestacional. Dados relativos à altura final dos adultos após o uso de <Nome de fantasia> ou não se encontram disponíveis (crianças com síndrome de Turner) ou são limitados (crianças com doença renal crónica).

A estimulação do crescimento do esqueleto nas crianças apenas pode ser esperado até ao encerramento das placas epifisárias.

A posologia nas crianças com doença renal crónica é individual e deve ser ajustada de acordo com a resposta de cada doente à terapêutica. As alterações do crescimento devem ser claramente definidas antes do início do tratamento com <Nome de fantasia>, seguindo o crescimento do doente com um tratamento optimizado na doença renal durante um ano. O controlo da urémia com a medicação habitual, e se necessário diálise, deve ser mantido durante a terapêutica com <Nome de fantasia>.

Os doentes com doença renal crónica sentirão normalmente uma diminuição da função renal como resultado do curso normal da sua doença. No entanto, como medida de precaução durante o tratamento com <Nome de fantasia>, a função renal deve ser monitorizada quanto a qualquer descida significativa ou subida da taxa de filtração glomerular (que podem ser atribuídas a hiperfiltração).

Nas crianças baixas que nasceram pequenas para a idade gestacional devem ser excluídas outras razões clínicas ou tratamentos que possam explicar as perturbações do crescimento, antes do início do tratamento.

Nas crianças que nasceram pequenas para a idade gestacional recomenda-se a medição da insulina e da glicemia em jejum antes do início do tratamento e anualmente após o seu início. Nos doentes com risco aumentado de desenvolver diabetes mellitus (ex. história familiar de diabetes, obesidade, resistência grave à insulina, *acanthosis nigricans*), deve-se efectuar o teste de tolerância à glucose oral. Em caso de diabetes confirmada, a hormona de crescimento não deve ser administrada.

Nas crianças que nasceram pequenas para a idade gestacional recomenda-se a medição do nível de IGF-I antes do início do tratamento e duas vezes por ano após o seu início. Se em medições consecutivas, os níveis de IGF-I excederem +2 DP, em relação à referência para a idade e f estado pubertário, a razão IGF-I/IGFBP-3 pode ser tida em consideração para um ajustamento da dose.

A experiência em iniciar o tratamento em doentes que nasceram pequenos para a idade gestacional em idade próxima do início da puberdade é limitada. Assim, não é recomendado iniciar o tratamento de doentes em idades próximas do início da puberdade.

A experiência com doentes com síndrome de Silver-Russell é limitada.

Pode perder-se parte do ganho em altura conseguido no tratamento com hormona de crescimento de crianças baixas que nasceram pequenas para a idade gestacional, se o tratamento for interrompido antes de ser atingida a altura final.

Sabe-se que a somatropina afecta o metabolismo dos hidratos de carbono; assim, os doentes devem ser observados quanto ao surgimento de intolerância à glucose.

Os níveis de tiroxina sérica podem diminuir drasticamente durante o tratamento com <Nome de fantasia> devido ao aumento da desiodinação periférica de T4 para T3.

Pode desenvolver-se um estado de hipotiroidismo em doentes com doença hipofisária em progressão. Os doentes com síndrome de Turner têm um risco aumentado de desenvolver hipotiroidismo primário associado a anticorpos anti-tiroideus.

Dado que o hipotireoidismo interfere com a resposta dos doentes que seguem o tratamento com <Nome de fantasia>, os doentes devem fazer um teste periódico da função tiroideia e receber terapêutica hormonal de substituição da tiróide nos casos em que seja indicado.

Nos doentes tratados com insulina, pode ser necessário um ajuste da dose de insulina após início do tratamento com <Nome de fantasia>.

Os doentes com insuficiência de hormona de crescimento secundária a uma lesão intracraniana devem ser frequentemente examinados quanto à progressão ou recorrência do processo da doença subjacente.

Foi referida leucemia num pequeno número de doentes com insuficiência de hormona de crescimento, alguns dos quais foram tratados com somatropina. Com base numa avaliação global de 10 anos, não existe aumento do risco de desenvolvimento de leucemia durante o tratamento com somatropina. Nos doentes em remissão completa de tumores ou doença maligna, a terapêutica com hormona de crescimento não foi associada a uma taxa aumentada de recorrência. No entanto, os doentes que atingiram remissão completa de doença maligna deverão ser seguidos de perto quanto a uma recorrência após início da terapêutica com <Nome de fantasia>.

O deslizamento da epífise da cabeça femural ocorre mais frequentemente em doentes com problemas endocrinológicos, e a doença de Legg-Calvé-Perthes pode ocorrer mais frequentemente em doentes de baixa estatura. Estas doenças podem demonstrar-se através do coxear ou queixas de dor na anca ou joelho, e os médicos e pais deverão ser alertados para esta possibilidade.

A escoliose pode progredir em qualquer criança durante o crescimento rápido. Assim, durante o tratamento deve haver uma monitorização para detecção de sinais de escoliose. No entanto não foi demonstrado aumento de incidência ou da gravidade de escoliose devido ao tratamento com hormona de crescimento.

Em casos de cefaleia grave ou recorrente, perturbações da visão, náuseas e/ou vômitos, recomenda-se um exame fundoscópico para detecção de edema da papila. Se houver confirmação de edema da papila, deve apontar-se para um diagnóstico de hipertensão intra craniana benigna, e caso seja apropriado, deve considerar-se a suspensão do tratamento com hormona de crescimento. Actualmente existem poucos dados para orientação das decisões clínicas quanto a doentes com hipertensão intra craniana tratada. Caso o tratamento com hormona de crescimento seja retomado, é necessária cuidadosa monitorização do doente quanto a sintomatologia de hipertensão intra craniana.

A insuficiência de hormona de crescimento no adulto é uma doença incurável e que necessita de ser tratada em conformidade, no entanto, a experiência de tratamento em doentes com mais de 60 anos de idade e em doentes durante um período superior a 5 anos nos adultos com deficiência de hormona de crescimento é ainda limitada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

A terapêutica concomitante com glucocorticóides pode inibir o crescimento e assim opor-se ao efeito promotor do crescimento de <Nome de fantasia>. O efeito da hormona de crescimento na altura final também pode ser influenciado por uma terapêutica adicional com outras hormonas, por exemplo gonadotrofina, esteróides anabolizantes, estrogénio e hormona tiroideia.

4.6 Gravidez e aleitamento

Actualmente, existem dados insuficientes sobre a segurança da terapêutica com somatropina durante a gravidez. A possibilidade que a somatropina seja excretada pelo leite materno não pode ser excluída.

4.7 Efeito sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não tem efeitos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Pode ocorrer retenção de líquidos com edema periférico, principalmente nos adultos com síndrome do túnel cárpico. Os sintomas são de um modo geral transitórios e dependem da posologia, mas poderão requerer uma redução da dose. Nos adultos pode também ocorrer uma ligeira artralgia, dor muscular, parastesia mas normalmente é auto-limitativa.

Reacções adversas em crianças são raras. A base de dados para <Nome de fantasia> contém dados de crianças tratadas até de 8 anos. Foram notificadas cefaleias com uma incidência de 0.04 por doente, por ano.

Foram raramente observados casos de formação de anticorpos contra a somatropina durante a terapêutica com <Nome de fantasia>. As capacidades de titulação e ligação destes anticorpos foram muito baixas e não interferiram com a resposta de crescimento ao tratamento com <Nome de fantasia>.

Durante o tratamento com <Nome de fantasia>, podem ocorrer reacções no local da injeção.

Foram notificados casos raros de hipertensão intracraniana benigna.

4.9 Sobredosagem

Não existe informação sobre sobredosagem e envenenamento.

Uma sobredosagem aguda poderá conduzir a níveis glicémicos inicialmente baixos, seguidos de níveis glicémicos altos. Estes níveis de glucose baixos foram detectados bioquimicamente, mas sem sinais clínicos de hipoglicémia. Uma sobredosagem de longo prazo pode resultar em sinais e sintomas consistentes com os efeitos conhecidos do excesso de hormona de crescimento humana.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

ATC: H 01 AC 01

<Nome de fantasia> contém somatropina, que é hormona de crescimento humana produzida por tecnologia de ADN recombinante. Trata-se de um peptídeo anabolizante de 191 aminoácidos estabilizados por duas pontes de dissulfito, com um peso molecular de aproximadamente 22.000 Daltons.

Os principais efeitos de <Nome de fantasia> são a estimulação do esqueleto, o crescimento somático e uma acentuada influência nos processos metabólicos corporais.

Quando a insuficiência de hormona de crescimento é tratada dá-se uma normalização da composição corporal, resultando num aumento da massa corporal magra e numa diminuição da massa gorda.

A somatropina actua principalmente através dos factores de crescimento I (IGF-I) idênticos à insulina que são produzidos nos tecidos de todo o corpo, mas predominantemente pelo fígado.

Mais de 90% do IGF-I associa-se a proteínas de ligação (IGFBP's) das quais a IGFBP-3 é a mais importante.

O efeito de poupança lipolítica e proteica da hormona torna-se particularmente importante em situações de stress.

A somatropina aumenta ainda o rendimento ósseo com um aumento adicional dos níveis plasmáticos dos marcadores bioquímicos ósseos. Nos adultos, a massa óssea diminui ligeiramente nos meses iniciais de tratamento devido a uma reabsorção óssea mais acentuada; no entanto, o tratamento de longo prazo aumenta a massa óssea.

Em ensaios clínicos realizados com crianças baixas que nasceram pequenas para a idade gestacional, foram utilizadas doses de 0,033 e 0,067 mg/kg/dia para tratamento até se atingir a altura final. Em 56 doentes tratados sem interrupção e que atingiram (aproximadamente) a altura final, a alteração média da estatura, relativamente ao início do tratamento, foi +1,90 DP (0,033 mg/kg/dia) e +2,19 DP (0,067 mg/kg/dia). Os dados bibliográficos sobre crianças baixas que nasceram pequenas para a idade gestacional não tratadas, sem recuperação, precoce do crescimento espontâneo sugerem um crescimento tardio de 0,5 DP. Os dados sobre a segurança a longo prazo continuam a ser limitados.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Na sequência da perfusão intravenosa de <Nome de fantasia> (33 ng/kg/min. durante 3 horas) em nove doentes com deficiência de hormona de crescimento, verificou-se que:

A semi-vida no soro foi de $21,1 \pm 1,7$ min., a taxa de clearance metabólica foi de $2,33 \pm 0,58$ ml/kg/min. e o espaço de distribuição foi de $67,6 \pm 14,6$ ml/kg.

<Completar conforme adequado>

5.3 Dados de segurança pré-clínica

<Completar conforme adequado>

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

<Completar conforme adequado>

6.2 Incompatibilidades

<Completar conforme adequado>

6.3 Prazo de validade

<Completar conforme adequado>

6.4 Precauções especiais de conservação

<Completar conforme adequado>

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

<Completar conforme adequado>

6.6 Instruções de utilização e manipulação

<Completar conforme adequado>

7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<Completar conforme adequado>

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<Completar conforme adequado>

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO

<Completar conforme adequado>

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<Completar conforme adequado>