

BILAGA III

REVIDERAD PRODUKTRESUMÉ FRÅN REFERENSMEDLEMSLANDET

Anmärkning: Denna produktresumé var bifogad till kommissionens beslut för detta hänskjutande enligt artikel 7(5) för Genotropin och besläktade namn. Texten var giltig vid detta tillfälle.

Efter kommissionens beslut kommer vederbörande myndigheter i medlemsländerna att uppdatera produktinformationen som erfordrigt. Därför representerar denna produktresumé inte nödvändigtvis den nuvarande texten.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<Fantasinamn>

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Somatropin (INN), rekombinant humant tillväxthormon framställt i E.coli.

<Kompletteras som tillämpligt>

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Barn

Tillväxtstörning på grund av otillräcklig insöndring av endogent tillväxthormon och tillväxtstörning i samband med Turners syndrom eller kronisk njurinsufficiens.

Tillväxtstörning (längd SDS <-2.5 och SDS <-1 jämfört med föräldrarnas genomsnittliga längd) hos korta barn som är födda SGA (SGA – small for gestational age, dvs små i förhållande till fostertidens längd), med födelsevikt och/eller längd < -2 SD som ej återhämtat tillväxten (HV SDS < 0 under det senaste året) vid 4 års ålder eller senare.

Vid Prader-Willis syndrom (PWS) för att förbättra tillväxt och kroppssammansättning. Diagnosen PWS bör bekräftas med genetisk analys.

Vuxna

Substitutionsbehandling av vuxna med uttalad tillväxthormonbrist Vuxna patienter med allvarlig tillväxthormonbrist definieras som patienter med känd sjukdom i hypothalamus eller hypofysen och brist på minst ett hypofyshormon utöver prolaktin. Patienterna bör genomgå ett stimulationstest för att påvisa eller utesluta brist på tillväxthormon. Två stimulationstest rekommenderas för patienter med isolerad, idiopatisk tillväxthormonbrist sedan barndomen. Vid låga IGF-1 koncentrationer (< 2SD) kan man överväga enbart ett test. Maxvärdet för stimulationstestet skall vara väldefinierat.

4.2 Dosering och administreringssätt

Doseringen är individuell.

Subkutan injektion. Injektionsstället bör varieras för undvikande av lipoatrofi.

Barn:

Vid tillväxtstörning p g a otillräcklig insöndring av endogent tillväxthormon rekommenderas i allmänhet en dos av 0,025-0,035 mg/kg kroppsvikt och dag eller 0,7-1,0 mg/m² kroppsytare och dag.

Vid Prader-Willis syndrom rekommenderas en dos på 0,035 mg/kg kroppsvikt och dag eller 1,0 mg/m² kroppsytare och dag. Den dagliga dosen bör ej överstiga 2,7 mg. Barn som har en tillväxthastighet mindre än 1 cm per år och är nära en slutning av epifyserna bör ej behandlas.

Vid Turners syndrom rekommenderas en dos på 0,045-0,050 mg/kg kroppsvikt och dag eller 1,4 mg/m² kroppsytare och dag.

Vid kronisk njurinsufficiens rekommenderas en dos av 1,4 mg/m² kroppsyt och dag (ca 0,045-0,050 mg/kg kroppsvikt och dag). Högre doser kan behövas om tillväxthastigheten är för långsam. En korrigering kan behövas efter sex månaders behandling.

Vid tillväxtstörning hos korta barn född SGA rekommenderas vanligen en dos på 0,035 mg/kg kroppsvikt/dag (1 mg/m² kroppsyt och dag) tills slutlig kroppslängd har uppnåtts (se 5.1). Behandlingen ska avbrytas om tillväxthastigheten efter 1 år är lägre än +1 SDS. Behandlingen ska avbrytas om tillväxthastigheten är <2 cm/år och, om konfirmation krävs, benmognad >14 år (flickor) eller >16 år (pojkar), motsvarande slutning av epifyserna.

Rekommenderad dosering för barn

Indikation	mg/kg kroppsvikt dos per dag	mg/m ² kroppsyt dos per dag
Tillväxtstörning pga otillräcklig insöndring av endogent tillväxthormon	0,025-0,035	0,7-1,0
Prader-Willis syndrom	0,035	1,0
Turners syndrom	0,045-0,050	1,4
Kronisk njurinsufficiens	0,045-0,050	1,4
Barn födda SGA	0,035	1,0

Vuxna:

Behandlingen bör starta med en låg dos, 0,1 – 0,3 mg per dag. Dostitrering sker individuellt och baseras på patientens IGF-I nivåer. Målet för behandlingen skall vara att uppnå IGF-I koncentrationer inom 2 SD av medelvärde korregerat för patientens ålder. Vid behandling av patienter med normala IGF-I nivåer vid behandlingsstart kan dostitreringen ske upp till den övre delen av normalområdet för IGF-I (+2 SD). Kliniskt svar (effekt och biverkningar) kan också användas som stöd vid dostitrering. Den dagliga underhållsdosen behöver sällan överstiga 1,0 mg per dag. Kvinnor kan behöva högre dosering än män, särskilt om de samtidigt erhåller peroral östrogensubstitution. Män kan uppvisa en ökad IGF-I känslighet över tiden vilket kan föranleda behov av dosreduktion. Doseringen av tillväxthormon bör kontrolleras var 6:e månad. Den normala, fysiologiska produktionen av tillväxthormon avtar normalt med stigande ålder, dosen kan därför behöva minskas med tiden. Minsta effektiva dos skall eftersträvas.

4.3 Kontraindikationer

<Fantasinamn> skall inte användas vid förekomst av aktiv tumör. Terapi mot tumörer skall vara avslutad före start av behandling.

<Fantasinamn> skall inte användas för tillväxtbehandling hos barn med slutna epifyser.

Patienter med akuta kritiska sjukdomstillstånd som komplikationer efter öppen hjärtkirurgi, bukkirurgi, multipeltrauma, akut andningsinsufficiens eller liknande tillstånd skall ej behandlas med <Fantasinamn>. (För patienter som får substitutionsbehandling, se 4.4 ”Varningar och försiktighetsmått”).

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Diagnos skall bekräftas innan behandling startar. Behandling med <Fantasinamn> skall initieras och följas upp av läkare med adekvat kompetens och erfarenhet.

Obs: Endast för MiniQuick

Myosit är en mycket sällsynt biverkan som kan relateras till konserveringsmedlet m-kresol. Vid myalgi eller oproportionerlig smärta vid injektionsstället, bör myosit misstänkas och om detta kan bekräftas, skall <Fantasinamn> utan m-kresol användas.

Somatropin kan inducera insulinresistens och hos vissa patienter hyperglykemi. Patienterna bör därför övervakas beträffande glukosintolerans. I sällsynta fall kan somatropinbehandling orsaka symptom på diabetes mellitus typ II. I de flesta fall då detta skett har riskfaktorer som övervikt (gäller även överviktiga patienter med PWS), hereditet, steroidbehandling eller tidigare nedsatt glukostolerans förelegat. Hos patienter med tidigare diagnostiserad diabetes mellitus kan dosen av diabetesläkemedel behöva justeras, när somatropin insättes.

Under behandling med somatropin har man funnit en ökad omvandling av serum T4 till T3, vilket kan resultera i en reduktion av serum T4 och en ökning av serum T3. I allmänhet, har nivåerna av de perifera sköldkörtelhormonerna hållit sig inom referensvärdena för friska personer. Somatropins påverkan på sköldkörtelhormonnivåerna kan vara av klinisk betydelse för patienter med central subklinisk hypotyreoidism, hos vilka hypotyreoidism teoretiskt kan uppkomma. Omvänt kan, för patienter som får substitutionsterapi med thyroxin, mild hypertyreoidism uppstå. Det är därför av särskild vikt att testa sköldkörtelfunktionen efter det att behandling med somatropin har påbörjats och efter dosjusteringar.

Vid sekundär tillväxthormonbrist till följd av behandling för malign sjukdom bör man vara uppmärksam på eventuella recidiv av grundsjukdomen.

Hos patienter med endokrina sjukdomstillstånd, bl.a. tillväxthormonbrist, föreligger en jämförelsevis ökad risk för epifysiolys i höftleden. Barn som haltar under behandling med somatropin bör därför undersökas.

Vid kraftig eller plötslig huvudvärk, synstörningar, illamående och/eller kräkningar, bör funduskopi utföras för att utesluta papillödem. Förekomst av papillödem kan orsakas av benign intrakraniell hypertension. Om så är fallet skall behandling med tillväxthormon avbrytas. Erfarenhet av att återinsätta behandling hos dessa patienter saknas.

Erfarenhet från behandling av patienter över 60 år med tillväxthormonbrist är begränsad.

Behandling vid Prader-Willis syndrom bör alltid kombineras med en kalorifattig kost.

Skolios är vanligt hos patienter med PWS. Skolios kan utvecklas hos alla barn som växer snabbt. Man bör vara observant på tecken på skolios under behandling. Behandling med tillväxthormon har inte visat sig ge en ökad incidens eller svårighetsgrad av skolios.

Erfarenheten av längre tids behandling av vuxna och patienter med PWS är begränsad.

Hos korta barn födda SGA bör andra medicinska orsaker eller behandlingar som kan förklara tillväxstörningen uteslutas innan behandling påbörjas.

För korta barn födda SGA bör fasteinsulin och och fasteglukos testas innan behandling påbörjas och därefter 1 gång per år. Patienter med ökad risk för diabetes mellitus (t ex hereditet för diabetes, övervikt, allvarlig insulinresistens, acanthosis nigricans) bör testas för oral glukostolerans (OGTT). Vid konstaterad diabetes skall behandling med tillväxthormon ej påbörjas.

För korta barn födda SGA rekommenderas att IGF-I nivå kontrolleras innan behandling påbörjas och därefter 2 gånger per år. Om IGF-I nivåerna vid upprepade mätningar överstiger +2SD, jämfört med normala nivåer avseende ålder och pubertal status, kan IGF-I/IGFBP-3 förhållandet utgöra underlag för dosjustering.

Erfarenhet från att påbörja behandling av SGA-patienter som befinner sig nära pubertetsstart är begränsad. Därför rekommenderas ej att påbörja behandling nära pubertetsstart. Erfarenhet från behandling av patienter med Silver-Russells syndrom är begränsad.

Uppnådd tillväxt vid behandling av barn födda SGA kan gå förlorad om behandlingen avbryts innan slutlängd har nåtts.

Vid kronisk njurinsufficiens skall njurfunktionen vara mindre än 50%, relaterat till normal funktion, innan behandling initieras. Tillväxten skall följas under ett år innan behandling påbörjas i avsikt att verifiera tillväxstörning. Under denna period skall konservativ behandling av njurinsufficiensen (vilket inkluderar kontroll av acidosis, hyperparatyroidism och näringsstatus) vara etablerad. Konservativ behandling av njurinsufficiens skall bibehållas under pågående behandling med tillväxthormon.

Behandlingen skall avbrytas vid transplantation.

Data på slutlängd hos patienter med kronisk njurinsufficiens, som behandlats med <Invented name>, finns ännu ej tillgängliga.

Effekterna av <Fantasinamn> på tillfrisknande studerades i två placebo-kontrollerade prövningar omfattande 522 kritiskt sjuka vuxna patienter, som led av komplikationer efter öppen hjärtkirurgi, bukkirurgi, multipeltrauma eller akut andningsinsufficiens. Dödligheten var högre för patienter som behandlats med 5,3 eller 8 mg <Fantasinamn> dagligen än för patienter som fått placebo, 42% mot 19%. Mot bakgrund av detta bör denna typ av patienter inte behandlas med <Invented Name>. Information om säkerheten vid substitutionsbehandling med tillväxthormon för kritiskt sjuka patienter saknas. För patienter som behandlas med <Fantasinamn> och som utvecklar likartad eller annan akut sjukdomsbild måste fördelarna med fortsatt <Invented Name>-behandling vägas mot de potentiella riskerna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Data från en interaktionsstudie, genomförd på vuxna med tillväxthormonbrist, indikerar att administration av somatropin kan öka clearance av substanser som metaboliseras av cytokrom P450 isoenzymer. I synnerhet kan clearance för substanser som metaboliseras via cytokrom P 450 3A4 (t ex steroider, kortikosteroider, antiepileptika och cyklosporin) öka vilket resulterar i lägre plasmanivåer för dessa substanser. Den kliniska betydelsen av detta är okänd. Se även 4.4 för patienter med diabetes mellitus och bristande sköldkörtelfunktion och 4.2 för patienter som erhåller substitutionsbehandling med peroralt östrogen

4.6 Graviditet och amning

Det finns ingen tillgänglig klinisk erfarenhet från behandling av gravida kvinnor. Djurexperimentella data är ej kompletta. Behandling med <Fantasinamn> skall avbrytas vid graviditet.

Under en normal graviditet sjunker nivåerna av hypofysärt tillväxthormon markant efter den 20:e havandeskapsveckan och ersätts så gott som helt med placentalt tillväxthormon vid vecka 30. Med utgångspunkt från detta, är det osannolikt att fortsatt substitutionsbehandling med somatropin skulle vara nödvändig under sista graviditetstrimestern för kvinnor med tillväxthormonrubbningar.

Det är okänt om somatropin utsöndras i modersmjölken, men absorption av intakt protein från barnets mag-tarmkanal är ytterst osannolikt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har iakttagits.

4.8 Biverkningar

Patienter med brist på tillväxthormon karaktäriseras av reducerad extracellulär volym. När behandling med somatropin påbörjas korrigeras detta snabbt. Hos vuxna patienter är biverkningar relaterade till vätskeretention, såsom perifert ödem, stelhet i extremiteter, ledvärk, myalgi och parestesier vanliga. I allmänhet är dessa biverkningar milda till moderata, uppkommer inom de första behandlingsmånaderna och avtar spontant eller efter dosreduktion.

Frekvensen av dessa biverkningar är relaterad till den givna dosen, patienternas ålder och är troligen omvänt relaterad till patientens ålder när de först fick brist på tillväxthormon. Hos barn är sådana biverkningar ovanliga.

Hos barn är övergående lokala hudreaktioner vid injektionsstället vanliga.

Sällsynta fall av diabetes mellitus typ II har rapporterats.

Sällsynta fall av benign intrakraniell hypertension har rapporterats.

Karpaltunnelsyndrom är en ovanlig biverkan som har förekommit hos vuxna patienter.

Somatropin har givit upphov till antikroppsbildning hos ca 1% av patienterna. Bindningskapaciteten hos dessa antikroppar har varit låg och inga kliniska förändringar har satts i samband med bildandet av dessa.

Benigna och maligna neoplasmer

Mycket sällsynta (<1/10 000): Leukemi

Rubbningar i immunsystemet

Vanliga (>1/100, <1/10): Antikroppsbildning

Endokrina sjukdomar

Sällsynta (>1/10 000, <1/1000): Diabetes mellitus typ II

Sjukdomar i nervsystemet

Vanliga (>1/100, <1/10): Hos vuxna: parestesier

Mindre vanliga (>1/1000, <1/100): Hos vuxna: karpaltunnel-Syndrom. Hos barn: parestesier

Sällsynta (>1/10 000, <1/1000): Benign intrakraniell hypertension

Sjukdomar i huden och underhuden

Vanliga (>1/100, <1/10): Hos barn: övergående, lokala hudreaktioner

Sjukdomar i muskulo-skeletala systemet och bindväven

Vanliga (>1/100, <1/10): Hos vuxna: stelhet i extremiteter, ledvärk, myalgi

Mindre vanliga (>1/1000, <1/100): Hos barn: stelhet i extremiteter, ledvärk, myalgi

Allmänna symptom och symptom vid administrationsstället

Vanliga (>1/100, <1/10): Hos vuxna: perifert ödem

Mindre vanliga (>1/1000, <1/100): Hos barn: perifert ödem

Det har rapporterats att somatropin reducerar kortisolnivåerna i serum, troligen genom att påverka bärarproteiner eller genom ökat leverclearance. Den kliniska relevansen av dessa upptäckter tycks begränsad. Kortisonterapi bör dock optimeras innan behandling med <Fantasinamn> påbörjas.

Mycket få fall av leukemi har rapporterats hos barn med tillväxthormonbrist som behandlats med somatropin, men omfattningen synes vara densamma som hos barn utan tillväxthormonbrist.

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering eller intoxication har rapporterats. Akut överdosering leder till hypoglykemi vilket senare övergår i hyperglykemi. Överdoser över längre tidsperioder resulterar i symptom som överensstämmer med de som är kända vid överproduktion av tillväxthormon.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC kod: H01A C01

Somatropin är ett potent ämnesomsättningshormon med betydelse för metabolismen av lipider, kolhydrater och proteiner. Hos barn med brist på endogent tillväxthormon, stimulerar somatropin längdtillväxten och ökar tillväxttakten. Hos vuxna, såväl som hos barn, bibehåller somatropin en normal kroppskomposition genom att öka kväveretentionen och stimulera skelettmuskeltillväxten samt genom att mobilisera fettdepåerna. I synnerhet påverkas visceral fettvävnad av somatropin. Somatropin ökar också lipolysen och minskar upptaget av triglycerider i kroppens fettdepåer. Serumkoncentrationer av IGF-I (Insulin-like Growth Factor I) och IGFBP3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3) ökas med somatropin. Dessutom har följande effekter visats:

- Lipidmetabolism: Somatropin inducerar LDL-kolesterolreceptorer i levern och påverkar koncentrationen av serumlipider och lipoproteiner. I allmänhet medför tillförsel av somatropin till patienter med tillväxthormonbrist en minskning av serum LDL och apolipoprotein B. En reduktion av den totala serumkolesterollnivån har också observerats.
- Kolhydratmetabolism: Somatropin ökar insulinhalten men blodsockerhalten vid fasta är vanligtvis oförändrad. Hos barn med hypopituitarism kan hypoglykemi förekomma vid fasta. Detta tillstånd förbättras med somatropin.
- Vatten- och mineralmetabolism: Tillväxthormonbrist är förknippad med minskad plasma och extracellulärvolym. Båda ökar snabbt efter behandling med somatropin. Retention av natrium, kalium och fosfor induceras av somatropin.
- Skelettmetabolism: Somatropin stimulerar omsättningen i skelettet. Långtidsadministrering av somatropin till osteopenipatienter med tillväxthormonbrist resulterar i en ökning av mineralinnehållet i skelettet och densiteten av de vikt bärande delarna.
- Fysisk arbetsförmåga: Muskelstyrka och fysisk arbetsförmåga ökar efter långtidsbehandling med somatropin. Somatropin ökar även hjärtkapaciteten, men mekanismen är ännu oklar. En minskning av den perifera kärlresistensen kan medverka till denna effekt.

I kliniska studier har barn födda SGA behandlats med doser om 0,033 och 0,067 mg/kg kroppsvikt/dag tills slutlängd uppnåtts. För 56 patienter, som behandlats kontinuerligt och som uppnått slutlängd, blev den genomsnittliga skillnaden från längd vid start av behandling +1,90 SDS (0,033 mg/kg kroppsvikt/dag) och +2,19 SDS (0,067 mg/kg kroppsvikt/dag). Litteratordata angående obehandlade barn födda SGA utan tidig spontan återhämtning tyder på en senare tillväxt på 0,5 SDS. Erfarenheten från längre tids behandling är fortfarande begränsad.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Biotillgängligheten av subkutan administrerat somatropin är ca 80% både hos friska patienter och patienter med tillväxthormonbrist. En subkutan dos av 0,035 mg/kg somatropin resulterar i en plasmakoncentrationstopp ($C_{\max}$) på mellan 13 och 35 ng/ml och $t_{\max}$ infaller efter 3-6 timmar.

Utsöndring

Medelhalveringstiden för somatropin efter intravenös administrering till vuxna med tillväxthormonbrist är ca 0,4 tim. En halveringstid på 2-3 tim uppnås emellertid efter subkutan administrering. Den observerade skillnaden beror sannolikt på den långsammare absorptionen från injektionsstället vid subkutan administrering.

Sub-populationer

Den absoluta biotillgängligheten för somatropin verkar vara densamma för män och kvinnor vid subkutan administration.

Information gällande farmakokinetiken för somatropin hos barn och äldre, i olika raser och för patienter med njur-, lever- eller hjärt-insufficiens saknas eller är ofullständig.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier beträffande allmän toxicitet, lokal tolerans och reproduktionstoxicitet har inga kliniskt relevanta effekter observerats.

Genotoxicitetsstudier *in vitro* och *in vivo* avseende genmutation och framkallande av kromosomskadande effekter har varit negativa.

Ökad kromosomfragilitet har observerats i en *in-vitro* studie på lymfocyter från patienter som under lång tid behandlats med somatropin och med tillägg av den radiomimetiska medicinen bleomycin. Den kliniska betydelsen av detta fynd är oklar.

I en annan studie, upptäcktes ingen ökad frekvens av kromosomförändringar i lymfocyterna hos patienter som under lång tid behandlats med somatropin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

<Kompletteras som tillämpligt>

6.2 Blandbarhet

<Kompletteras som tillämpligt>

6.3 Hållbarhet

<Kompletteras som tillämpligt>

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

<Kompletteras som tillämpligt>

6.5 Förpackningstyp och innehåll

<Kompletteras som tillämpligt>

6.6 Anvisningar för användning och hantering <samt destruktions>

<Kompletteras som tillämpligt>

- 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**
- 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**
- 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**
- 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**