

BILAGA III

REVIDERAD PRODUKTRESUMÉ FRÅN REFERENSMEDLEMSLANDET

Anmärkning: Denna produktresumé var bifogad till kommissionens beslut för detta hänskjutande enligt artikel 7(5) för Norditropin 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

<Kompletteras som tillämpligt>

Somatropin (rekombinant DNA-ursprung framställt i *E. coli*).
1 mg somatropin motsvarar 3 IE (internationella enheter) somatropin.

3. LÄKEMEDELSFORM

<Kompletteras som tillämpligt>

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Barn:

Tillväxtstörning beroende på tillväxthormonbrist.

Tillväxtstörning hos flickor beroende på gonaddysgenesi (Turners syndrom).

Hämmad tillväxt hos prepubertala barn på grund av kronisk njursjukdom.

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.

Vuxna:

Uttalad tillväxthormonbrist vid känd sjukdom i hypothalamus/hypofys (brist på ytterligare ett hypofyshormon utöver prolaktin) påvisad med två provokationstest efter att adekvat substitutionsbehandling för bristtillstånd i annan axel satts in. Tillväxthormonbrist, som börjat i barndomen, verifierad med två provokationstest i vuxen ålder.

För vuxna bör insulintoleranstest väljas. Om detta test är kontraindicerat måste alternativa stimulationstest användas. Kombinerad arginin-GHRH (growth hormone releasing hormone) belastning rekommenderas i dessa fall. Alternativt kan arginin- eller glukagontest användas; dessa har dock mindre etablerat diagnostiskt värde än insulintoleranstest.

4.2 Dosering och administreringssätt

Doseringen är individuell och måste alltid justeras med ledning av behandlingssvaret hos den enskilda patienten.

Receptbelagt.

<Fantasinamn> ska endast förskrivas av specialister inom indikationsområdet.

Generellt rekommenderas dagliga subkutana injektioner på kvällen. Injektionsstället bör varieras för att undvika lipoatrofi.

Generella doseringsrekommendationer:

Barn:

Tillväxthormonbrist

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

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

Turners syndrom

50 mikrog/kg/dag eller 1,4 mg/m²/dag

Motsvarar: 0,14 IE/kg/dag (4,3 IE/m²/dag)

Kronisk njursjukdom

50 mikrog/kg/dag eller 1,4 mg/m²/dag

Motsvarar: 0,14 IE/kg/dag (4,3 IE/m²/dag)

Korta barn födda SGA 35 mikrog/kg/dag eller 1 mg/m²/dag

Motsvarar: 0,1 IE/kg/dag (3 IE/m²/dag)

Vid tillväxtstörning hos korta barn födda SGA rekommenderas vanligen en dos på 0,035 mg/kg kroppsvikt/dag (1 mg/m² kroppsyta 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.

Vuxna:

Substitutionsbehandling

Doseringen måste justeras efter den enskilda patientens behov.

Initialt rekommenderas en mycket låg dos såsom 0,15-0,3 mg/dag (motsv. 0,45-0,9 IE/dag). Startdosen kan därefter stegvis ökas med en månads mellanrum baserat på det erhållna behandlingssvaret samt biverkningar som patienten upplever. Vid dositrering kan insulinlik tillväxtfaktor I (IGF-1) i serum tjäna som vägledning.

Nödvändig dosnivå avtar med åldern. Underhållsdosen varierar kraftigt från person till person, men överstiger sällan 1,0 mg /dag (motsvarar 3 IE /dag).

4.3 Kontraindikationer

Tecken på aktiv malign tumör.

Intrakraniell neoplasm ska vara inaktiv och terapi mot tumörer avslutad innan behandling påbörjas.

Graviditet och amning, se avsnitt 4.6.

Överkänslighet för somatropin eller något ingående hjälpämne.

För barn med kronisk njursjukdom bör behandling med <Fantasinamn> avbrytas vid njurtransplantation.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Barn som behandlas med <Fantasinamn> ska regelbundet kontrolleras av läkare med specialistkunskaper i barns tillväxt.

Behandling med <Fantasinamn> ska alltid initieras av läkare med specialistkunskaper i tillväxthormonbrist och dess behandling. Detta gäller även behandling vid Turners syndrom, kronisk njursjukdom och SGA.

Uppgifter om slutlängd efter behandling av barn med <Fantasinamn> är antingen inte tillgängliga (Turners syndrom) eller begränsade (barn med kronisk njursjukdom).

Stimulering av skelettillväxt hos barn kan endast förväntas fram till att epifyserna slutits.

Dosen för barn med kronisk njursjukdom är individuell och måste justeras med ledning av det individuella behandlingssvaret. Tillväxtstörningen ska vara klart fastställd före behandling med

<Fantasinamn> genom att tillväxten vid optimal behandling av njursjukdom följts under minst ett år. Konservativ behandling av uremi, med sedvanliga läkemedel och vid behov dialys, ska bibehållas under pågående behandling med <Fantasinamn>.

Hos patienter med kronisk njursjukdom försämras vanligen njurfunktionen som en del av det naturliga förloppet av sjukdomen. Som en försiktighetsåtgärd bör dock vid behandling med <Fantasinamn> njurfunktionen följas med avseende på kraftig försämring eller en ökning av glomerulusfiltrationen (vilket kan tyda på hyperfiltrering).

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 nivån 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.

Somatropin kan påverka kolhydratmetabolismen, varför patienter bör observeras med avseende på tecken på glukosintolerans.

Serumnivåer av tyroxin kan sjunka vid behandling med <Fantasinamn> p.g.a. ökad perifer deiodering av T4 till T3.

Hos patienter med progredierande hypofysär sjukdom kan hypotyreos utvecklas.

Patienter med Turners syndrom har en ökad risk för utveckling av primär hypotyreos med antityreoida antikroppar.

Eftersom hypotyreos inverkar på effekten av <Fantasinamn> bör tyreoidaeafunktionen kontrolleras regelbundet och substitutionsbehandling med sköldkörtelhormon sättas in vid behov.

När behandling med <Fantasinamn> inleds kan justering av insulindosen vara nödvändig för patienter med diabetes mellitus.

Patienter med sekundär tillväxthormonbrist till följd av intrakraniella lesioner ska genomgå täta kontroller med avseende på försämring eller recidiv av grundsjukdomen.

Leukemi har rapporterats hos ett fåtal patienter med tillväxthormonbrist, av vilka några behandlats med somatropin. Tio års global utvärdering visar ingen ökad risk för utveckling av leukemi vid behandling med somatropin. Hos patienter med total remission av tumör- eller malign sjukdom har behandling med tillväxthormon inte varit förenad med en ökad frekvens recidiv. Patienter som har uppnått total remission av malign sjukdom ska likväl följas noga efter insättande av <Fantasinamn>.

Epifysglidning i caput femoralis förekommer oftare hos patienter med endokrin sjukdom. Legg-Calvé-Perthes sjukdom förekommer oftare vid kortvuxenhet. Dessa tillstånd kan leda till att personen börjar halta eller får höft- eller knäsmärtor, vilket läkare och föräldrar bör vara uppmärksamma på.

Skolios kan förvärras hos barn som växer snabbt, varför uppmärksamhet ska riktas mot tecken på skolios. Behandling med tillväxthormon ökar dock inte incidensen eller svårighetsgraden av skolios.

Vid svår eller återkommande huvudvärk, synstörningar, illamående och/eller kräkningar rekommenderas undersökning av ögonbotten med avseende på papillödem. Om papillödem konstateras bör benign intrakraniell tryckstegring misstänkas och om relevant, behandlingen avbrytas. För närvarande kan vägledning ej ges beträffande återinsättning av <Fantasinamn> när det intrakraniella trycket normaliserats. Om behandling med tillväxthormon återupptas är noggrann kontroll av symtom på intrakraniell tryckstegring nödvändig.

Tillväxthormonbrist hos vuxna är ett livslångt sjukdomstillstånd och ska behandlas därefter. Erfarenheten av behandling av patienter över 60 år samt behandling av vuxna i mer än 5 år är emellertid fortfarande begränsad.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med glukokortikoider kan hämma tillväxt och därigenom motverka den tillväxtbefrämjande effekten av <Fantasinamn>. Tillväxthormonets effekt på slutlängden kan även påverkas av samtidig behandling med andra hormoner, t.ex. gonadotropin, anabola steroider, östrogener och sköldkörtelhormon.

4.6 Graviditet och amning

För närvarande är säkerhetsdata för behandling med somatropin under graviditet begränsade. Det kan inte uteslutas att somatropin utsöndras i bröstmjölk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ingen påverkan.

4.8 Biverkningar

Vätskeretention med perifer ödem kan förekomma och speciellt hos vuxna kan karpaltunnel-syndrom uppträda. Symtomen är vanligen övergående och dosberoende, men kan kräva sänkning av dosen. Lindriga led- och muskelsmärter samt parestesier kan uppträda hos vuxna, men är oftast övergående.

Biverkningar hos barn är sällsynta. Den samlade biverkningsdatabasen för <Fantasinamn> innehåller uppgifter på barn som behandlats i upp till 8 år. Huvudvärk har rapporterats i en frekvens av 0,04 per patientår.

Antikroppar mot somatropin har i sällsynta fall bildats vid behandling med <Fantasinamn>. Titern och bindningskapaciteten hos antikropparna har varit mycket låg och har inte inverkat på <Fantasinamn> effekt på tillväxten.

Vid behandling med <Fantasinamn> kan lokala reaktioner på injektionsstället uppträda.

Benign intrakraniell hypertoni har rapporterats i sällsynta fall.

4.9 Överdosering

Information om överdosering och förgiftning saknas.

Akut överdosering kan initialt leda till sänkta blodglukosnivåer följt av höga blodglukos-nivåer. De sänkta nivåerna har bestämts biokemiskt utan kliniska tecken på hypoglykemi. Längre tids överdosering kan ge samma symtom som vid överproduktion av endogen tillväxthormon.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC kod: H01AC01

<Fantasinamn> innehåller somatropin, som är humant tillväxthormon framställt med rekombinant DNA-teknik. Det utgörs av en anabol peptid med 191 aminosyror stabiliserade av två disulfidbryggor med en molekylvikt på ca 22.000 Dalton.

Den viktigaste effekten av <Fantasinamn> är stimulering av skelett- och kroppstillväxt samt dess uttalade påverkan på metabola processer i kroppen.

Vid behandling av tillväxthormonbrist sker en normalisering av kroppssammansättningen, som leder till ökad muskelmassa och reducerad fettmassa.

Somatropin utövar huvudsakligen sin effekt via insulinlik tillväxtfaktor I (IGF-I). IGF-I bildas i vävnader i hela kroppen, men framförallt i levern.

Mer än 90% av IGF-I är bundet till IGFBP (IGF-I binding proteins) av vilka IGFBP-3 är den viktigaste.

Hormonets lipolytiska och proteinsparande effekt är av speciell vikt vid stresstillstånd.

Somatropin ökar omsättningen av benvävnaden som kan ses i form av ökade plasmanivåer av biokemiska benmarkörer. Hos vuxna minskar benmassan något under de första behandlingsmånaderna på en mer uttalad benvävnadsresorption. Vid längre tids behandling ökar dock benmassan.

I kliniska studier har barn födda SGA behandlats med doser om 0,033 och 0,067 mg/kg kroppsvikt/dag tills slutlängd uppnått. 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). Litteraturdata 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

Efter intravenös infusion av <Läkemedlets namn> (33 ng/kg/min under 3 timmar) till nio patienter med brist på tillväxthormon var halveringstiden i serum $21,1 \pm 1,7$ min, metabolisk clearance $2,33 \pm 0,58$ ml/kg/min och distributionsvolymen $67,6 \pm 14,6$ ml/kg.

<Kompletteras som tillämpligt>

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

<Kompletteras som tillämpligt>

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 destruktion>

<Kompletteras som tillämpligt>

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

<Kompletteras som tillämpligt>

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

<Kompletteras som tillämpligt>

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

<Kompletteras som tillämpligt>

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

<Kompletteras som tillämpligt>