

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Genotropin 5 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Genotropin 12 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Genotropin 5 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (med konserveringsmedel). En ampull innehåller 5 mg somatropin*. Efter beredning är koncentrationen av somatropin 5 mg/ml.

Genotropin 12 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (med konserveringsmedel). En ampull innehåller 12 mg somatropin*. Efter beredning är koncentrationen av somatropin 12 mg/ml.

*framställt i *Escherichia coli* celler med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Den främre delen av tvåkammarampullen innehåller vitt pulver och bakre delen av ampullen en klar lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pediatrik population

Tillväxtstörning på grund av otillräcklig insöndring av endogent tillväxthormon (Growth Hormone Deficiency, GHD) och tillväxtstörning i samband med Turners syndrom eller kronisk njurinsufficiens. Tillväxtstörning (aktuell längdstandardavvikelse (standard deviation score-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 inte återhämtat tillväxten (height velocity-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.

Vuxendebut: Patienter med uttalad tillväxthormonbrist och samtidig brist på ytterligare hormoner som följd av känd sjukdom i hypotalamus eller hypofysen och som har brist på minst ett hypofyshormon utöver prolaktin. Patienterna bör genomgå ett lämpligt stimulationstest för att påvisa eller utesluta brist på tillväxthormon.

Barndebut: Patienter med tillväxthormonbrist under barndomen p.g.a. kongenitala, genetiska, förvärvade eller idiopatiska orsaker. Patienter som behandlats för GHD under barndomen ska genomgå en ny utvärdering angående förmåga att utsöndra tillväxthormon efter avslutad longitudinell tillväxt. För patienter som med hög sannolikhet kommer att ha bestående GHD, d.v.s. av kongenitala orsaker eller sekundär GHD p.g.a. sjukdom eller skada i hypotalamus eller hypofysen, bör ett IGF-I (Insulin-like Growth Factor I) – värde SDS < -2, efter ett minst fyra veckor långt uppehåll i tillväxthormonbehandlingen, vara tillräckligt för att konstatera uttalad tillväxthormonbrist. För alla övriga patienter krävs analys av IGF-I och ett stimulationstest för tillväxthormon.

Begränsning vid användning: Endast enligt föreskrifter från en pediatrik nefrolog, pediatrik endokrinolog och/eller specialist inom endokrinologi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering och administrerings tidtabell är individuell.

Injektionen ges subkutant. Injektionsstället bör varieras för att undvika lipoatrofi.

Vid tillväxtstörning p.g.a otillräcklig insöndring av endogent tillväxthormon: rekommenderas i allmänhet dosen 0,025–0,035 mg/kg kroppsvikt och dag eller 0,7–1,0 mg/m² kroppsytare och dag. Även högre doser har använts.

Om GHD under barndomen fortsätter upp i tonåren och tidig vuxenålder ska behandlingen fortsätta för att uppnå full kroppslig utveckling, (d.v.s. avseende kroppskomposition och benmassa). Vid uppföljning är uppnådd normal maximal benmassa, definierad som T score > -1 (d.v.s. standardiserad mot medelvärdet för maximal benmassa hos vuxna mätt med DEXA (dual energy X-ray absorptiometry), justerat för kön och etnicitet), ett av behandlingsmålen under övergångsperioden. För dosering se avsnittet *Vuxna* nedan.

Vid Prader-Willis syndrom (PWS) för att förbättra tillväxt och kroppssammansättning: rekommenderas dosen 0,035 mg/kg kroppsvikt och dag eller 1,0 mg/m² kroppsytare och dag. Den dagliga dosen bör inte överstiga 2,7 mg. Barn som har en tillväxthastighet mindre än 1 cm per år och är nära en slutning av epifyserna bör inte behandlas.

Vid tillväxtstörning i samband med Turners syndrom: rekommenderas dosen 0,045–0,050 mg/kg kroppsvikt och dag eller 1,4 mg/m² kroppsytare och dag.

Vid tillväxtstörning i samband med kronisk njurinsufficiens: rekommenderas dosen 0,045–0,050 mg/kg kroppsvikt och dag (1,4 mg/m² kroppsytare och dag). Högre doser kan behövas om tillväxthastigheten är för långsam. En korrigering kan behövas efter sex månaders behandling.

Vid tillväxtstörning hos korta barn födda SGA: rekommenderas vanligen dosen 0,035 mg/kg kroppsvikt/dag (1 mg/m² kroppsytare och dag) tills slutlig kroppslängd har uppnåtts (se avsnitt 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 kroppsyta dos per dag
Tillväxtstörning p.g.a 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

Tillväxthormonbrist hos vuxna: Den rekommenderade startdosen för patienter som fortsätter behandlingen med tillväxthormon efter att ha behandlats för tillväxthormonbrist under barndomen är 0,2–0,5 mg/dag. Dosen ökas eller minskas enligt patientens individuella behov, beräknad efter IGF-I – koncentrationen.

För patienter som börjar behandlingen för tillväxthormonbrist som vuxna bör behandlingen starta med en låg dos, 0,15–0,3 mg per dag. Dostitrering sker individuellt och baseras på patientens IGF-I koncentration.

I båda fallen ska målet för behandlingen vara att uppnå IGF-I koncentrationer inom 2 SD av medelvärdet korrigerat 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, utan att överskrida +2 SD. Kliniskt svar och biverkningar kan också användas som stöd vid dostitrering. Det förekommer att patienter med GHD inte uppnår normala IGF-I-koncentrationer trots goda kliniska resultat. För dessa patienter behöver dosen inte höjas. Underhållsdosen behöver sällan överstiga 1,0 mg per dag. Kvinnor kan behöva högre doser än män då män uppvisar en ökad känslighet av IGF-I över tiden. Det innebär att det finns risk för att kvinnor, särskilt de som behandlas med oralt östrogen, underbehandlas medan män överbehandlas. Doseringen av tillväxthormon bör därför kontrolleras var 6:e månad. Den fysiologiska produktionen av tillväxthormon avtar normalt med stigande ålder, varför dosen bör justeras. För patienter äldre än 60 år ska behandlingen starta med dosen 0,1–0,2 mg/dag. Dosen ökas långsamt efter varje patientens individuella behov. Minsta effektiva dos ska eftersträvas. Underhållsdosen för dessa patienter överskrider sällan 0,5 mg per dag.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Somatropin får inte användas om det finns tecken på aktiv tumör. Intrakraniala tumörer måste vara inaktiva och terapi mot tumörer ska vara avslutad före start av behandling med tillväxthormon. Behandlingen måste avbrytas om det finns tecken på tumörtillväxt.

Genotropin ska inte användas för tillväxtbehandling hos barn med slutna epifyser.

Patienter med akuta kritiska sjukdomstillstånd som komplikationer efter öppen hjärtkirurgi, bukchirurgi, multipeltrauma, akut andningsinsufficiens eller liknande tillstånd ska inte behandlas med Genotropin (för patienter som får substitutionsbehandling, se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Diagnos och behandling med Genotropin ska initieras och följas upp av läkare med adekvat kompetens och erfarenhet av diagnostik och hantering av patienter med den terapeutiska indikationen.

Myosit är en mycket sällsynt biverkan som kan relateras till konserveringsmedlet metakresol. Vid myalgi eller oproportionerlig smärta vid injektionsstället, bör myosit misstänkas och om detta kan bekräftas ska Genotropin utan metakresol användas.

Den maximala rekommenderade dagliga dosen ska inte överstigas (se avsnitt 4.2).

Insulinkänslighet

Somatropin kan minska insulinkänsligheten. För patienter med diabetes kan insulindosen behöva justeras efter påbörjad behandling med somatropin. Patienter med diabetes, nedsatt glukosintolerans eller med annan riskfaktor för diabetes ska noga övervakas under behandling med somatropin.

Sköldkörtelfunktion

Tillväxthormon ökar den extratyroidala omvandlingen av T4 till T3, vilket kan resultera i en reducering av serum T4 och en ökning av serum T3. Däremot har nivåerna av de perifera sköldkörtelhormonerna hållit sig inom referensvärdena för majoriteten av friska personer men hypotyreoidism kan teoretiskt sett uppkomma hos patienter med subklinisk hypotyreoidism. Därför bör sköldkörtelfunktionen övervakas hos alla patienter. Hos patienter med hypopituitarism och substitutionsterapi måste den potentiella effekten av tillväxthormon på sköldkörtelfunktionen noga övervakas.

Hypoadrenalism

Inledning av somatropinbehandling kan leda till hämning av 11 β HSD-1 och minskad kortisolnivå i serum. Vid behandling med somatropin kan tidigare odiagnostiserad central (sekundär) hypoadrenalism detekteras och substitutionsbehandling med glukokortikoider kan vara nödvändig. Dessutom kan patienter vid substitutionsbehandling med glukokortikoider mot tidigare diagnostiserad hypoadrenalism kräva ökade underhålls- eller stressdoser efter initiering av somatropinbehandling (se avsnitt 4.5).

Användning vid oral östrogenbehandling

Om en kvinna som använder somatropin påbörjar östrogenbehandling, kan dosen somatropin behöva ökas för att upprätthålla de serum-IGF-1-nivåer som är normala för den åldersgruppen. Omvänt, om en kvinna på somatropin upphör med oral östrogenbehandling, kan dosen somatropin behöva minskas för att undvika överskott av tillväxthormon och/eller biverkningar (se avsnitt 4.5).

Vid sekundär tillväxthormonbrist till följd av behandling för malign sjukdom bör man vara uppmärksam på eventuella recidiv av grundsjukdomen. En ökad risk för en sekundär neoplasm har rapporterats hos patienter som överlevt cancer i barndomen och som därefter behandlats med somatropin. Intrakraniella tumörer, framför allt meningiomer, var den mest vanliga sekundära neoplasmen hos patienter som strålbehandlats mot huvudet.

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.

Godartad intrakraniell hypertension

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. Om behandling med tillväxthormon återinsätts ska patienten monitoreras noggrant avseende symptom på intrakraniell hypertension.

Leukemi

Leukemi har rapporterats hos ett mycket litet antal patienter med tillväxthormonbrist, vissa av dessa har behandlats med somatropin. Emellertid finns inget bevis på en ökad incidens av leukemi hos patienter utan anlagsfaktorer behandlade med tillväxthormon.

Antikroppar

Som för alla produkter innehållande somatropin kan en liten andel patienter utveckla antikroppar mot Genotropin. Genotropin har givit upphov till antikropps bildning hos ca 1 % av behandlade patienter. Bindningskapaciteten hos dessa antikroppar har varit låg och inte visat någon effekt på tillväxthastigheten. Test för antikroppar mot somatropin bör genomföras hos patienter med oförklarad utebliven effekt.

Äldre patienter

Erfarenhet från behandling av patienter över 80 år är begränsad. Äldre patienter kan vara mer känsliga för Genotropin, och kan därför möjligen i högre grad få biverkningar.

Akut kritisk sjukdom

Effekterna av Genotropin 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 Genotropin dagligen än för patienter som fått placebo, 42 % mot 19 %. Mot bakgrund av detta bör denna typ av patienter inte behandlas med Genotropin. Information om säkerheten vid substitutionsbehandling med tillväxthormon för kritiskt sjuka patienter saknas.

För patienter som behandlas med Genotropin och som utvecklar likartad eller annan akut sjukdomsbild måste fördelarna med fortsatt Genotropin -behandling vägas mot de potentiella riskerna.

Pankreatit

För de som behandlas med somatropin och upplever buksmärta ska pankreatit övervägas, även om det är sällan förekommande. Detta gäller framförallt barn.

Prader-Willis syndrom

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

Dödsfall har rapporterats i samband med behandling med tillväxthormin av barn med Prader-Willis syndrom, som hade en eller flera av följande riskfaktorer: kraftig övervikt (patienter vars vikt/längd överskrider 200 %), tidigare nedsatt lungfunktion eller sömnapné eller oidentifierad luftvägsinfektion. Risken kan vara förhöjd hos patienter med en eller flera av dessa riskfaktorer.

Barn med Prader-Willis syndrom ska utredas avseende obstruktion i övre luftvägarna, sömnapné och luftvägsinfektioner innan behandling med somatropin påbörjas.

Om patologiska fynd görs under utredning avseende obstruktion i övre luftvägarna ska barnet remitteras till öron-, näs- och halsspecialist för behandling, och andningssvårigheterna ska vara avhjälpna innan behandling med tillväxthormon påbörjas.

Alla patienter med Prader-Willis syndrom ska utredas angående sömnapné, med vedertagna metoder som polysomnografi eller oximetri över natten, innan behandling med tillväxthormon påbörjas. Patienterna ska följas noggrant om sömnapné misstänks.

Behandlingen ska avbrytas om patienten visar tecken på obstruktion i övre luftvägarna (även snarkning eller ökat snarkande), och en ny öron-, näs- och halsutredning bör göras.

Patienterna ska bevakas vad gäller tecken på luftvägsinfektioner, vilka bör diagnostiseras så tidigt som möjligt och behandlas effektivt.

Alla patienter med Prader-Willis syndrom ska också hålla noggrann viktkontroll före och under tiden för behandling med tillväxthormon.

Skolios är vanligt hos patienter med Prader-Willis syndrom. Skolios kan utvecklas hos alla barn som växer snabbt. Man bör vara observant på tecken på skolios under behandling.

Erfarenheten av längre tids behandling av vuxna och patienter med Prader-Willis syndrom är begränsad.

Korta barn som är födda SGA

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 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 ska behandling med tillväxthormon inte 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 +2 SD, 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 inte att påbörja behandling nära pubertetsstart. Erfarenhet från behandling av patienter med Silver-Russells syndrom är begränsad.

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

Kronisk njurinsufficiens

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

Data på slutlängd hos patienter med kronisk njurinsufficiens, som behandlats med Genotropin, finns ännu inte tillgängliga.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos. Patienter som äter natriumfattig kost kan informeras om att detta läkemedel är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med glukokortikoider hämmar de tillväxtfrämjande effekterna av produkter innehållande somatropin. Patienter med brist på adrenokortikotropt hormon (ACTH) bör ha sin glukokortikoid-ersättningsbehandling noggrant justerad för att undvika någon hämmande effekt på tillväxten. Därför bör patienter behandlade med glukokortikoider följas noga med avseende på den potentiella inverkan av glukokortikoidbehandlingen på tillväxten.

Tillväxthormon minskar omvandlingen av kortison till kortisol och kan avlägsna tidigare oupptäckt central hypoadrenalism eller göra låga glukokortikoidutbytesdoser ineffektiva (se avsnitt 4.4).

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 P450 3A4 (t ex steroider, kortikosteroider, anti epileptika och cyklosporin) öka vilket resulterar i lägre plasmanivåer för dessa substanser. Den kliniska betydelsen av detta är okänd.

Se även avsnitt 4.4 för patienter med diabetes mellitus och bristande sköldkörtelfunktion.

Hos kvinnor med oral östrogensättning kan en högre dos av tillväxthormon krävas för att uppnå behandlingsmålet (se avsnitt 4.4).

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Utförda djurstudier är otillräckliga för att fastställa somatropins påverkan på graviditet, fosterutveckling, nedkomst eller utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3). Det finns inga kliniska studier tillgängliga på exponering under graviditet. Därför rekommenderas inte produkter innehållande somatropin under graviditet och till kvinnor i fertil ålder utan antikonceptionsbehandling.

Amning

Inga kliniska studier har genomförts på produkter innehållande somatropin och ammande kvinnor. Det är inte känt huruvida somatropin utsöndras i human bröstmjolk, men absorption av intakt protein från barnets mag-tarmkanal är ytterst osannolikt. Försiktighet att administrera somatropin till ammande kvinnor bör ändå gälla.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Genotropin har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

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, ansiktsödem, muskuloskeletal stelhet, 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 vid vilken han eller hon först fick brist på tillväxthormon. Hos barn är sådana biverkningar ovanliga.

Genotropin har givit upphov till antikropps bildning hos ca 1 % av patienterna. Bindningskapaciteten hos dessa antikroppar har varit låg och inga kliniska förändringar har satts i samband med bildandet av dessa, se avsnitt 4.4.

Lista över biverkningar i tabellform

Tabell 1 visar biverkningarna indelade efter organsystemklass och frekvens för barn och vuxna enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Lista över biverkningar i tabellform

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			(Barn) Leukemi†			
Metabolism och nutrition						(Vuxna och barn) Diabetes mellitus typ 2
Centrala och perifera nervsystemet		(Vuxna) Paraesthesia* (Vuxna) Karpaltunnel-syndrom	(Barn) Benign intrakraniell hypertension (Barn) Parestesi*			(Vuxna) Benign intrakraniell hypertension
Hud och subkutan vävnad			(Barn) Utslag** Pruritus** Urtikaria**			(Vuxna) Utslag** Pruritus** Urtikaria**
Muskuloskeletal systemet och bindväv	(Vuxna) Artralgi*	(Vuxna) Myalgi* (Vuxna) Muskuloskeletal stelhet* (Barn) Artralgi*	(Barn) Myalgi*			(Barn) Muskuloskeletal stelhet*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			(Vuxna och barn) Gynekomasti			
Allmänna symtom och/eller symtom vid	(Vuxna) Perifert ödem*	(Barn) Reaktion vid injektionsstället [§]	(Barn) Perifert ödem*			(Vuxna och barn) Ansiktsödem*

Tabell 1: Lista över biverkningar i tabellform

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
administreringsstället						(Vuxna) Reaktion vid injektionsstället [§]
Undersökningar						(Vuxna och barn) Minskad nivå av kortisol i blodet [‡]

*I allmänhet är dessa biverkningar lindriga till måttliga, uppstår inom de första månaderna av behandlingen och avtar spontant eller vid dosreduktion. Incidensen för dessa biverkningar står i relation till den administrerade dosen och patientens ålder, och eventuellt i omvänt förhållande till patientens ålder då bristen på tillväxthormon debuterar.

** Biverkningar identifierade efter marknadsföring.

§ Övergående reaktioner vid injektionsstället har rapporterats hos barn.

‡ Den kliniska betydelsen är okänd.

† Har rapporterats hos barn med brist på tillväxthormon som behandlats med somatropin, men incidensen tycks vara likvärdig hos barn utan brist på tillväxthormon.

Minskade nivåer av kortisol i serum

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 Genotropin påbörjas.

Prader-Willis syndrom

Efter att Genotropin godkännts för försäljning har sällsynta dödsfall rapporterats i samband med behandling med somatropin hos patienter med Prader-Willis syndrom. Något samband har dock inte påvisats.

Leukemi

Fall av leukemi har rapporterats hos barn med brist på tillväxthormon, varav några hade behandlats med somatropin efter marknadsintroduktionen. Det finns dock inga belägg för ökad risk för leukemi utan predisponerande faktorer, som till exempel strålbehandling av hjärnan eller huvudet.

Förskjutning av övre femurepifys och Legg–Calvé–Perthes sjukdom

Förskjutning av övre femurepifys och Legg–Calvé–Perthes sjukdom har rapporterats hos barn som behandlats med tillväxthormon. Förskjutning av övre femurepifys förekommer oftare vid endokrina sjukdomar, och Legg–Calvé–Perthes sjukdom är vanligare hos kortväxta. Det är dock okänt om dessa två tillstånd är vanligare eller inte under behandling med somatropin. Dessa diagnoser bör övervägas hos barn som upplever obehag eller smärta i höft eller knä.

Övriga biverkningar

Övriga biverkningar kan betraktas som klasseffekter av somatropin, däribland möjlig hyperglykemi på grund av minskad insulinkänslighet, minskad nivå av fritt tyroxin och benign intrakraniell hypertension.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

Box 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom:

Akut överdosering kan leda 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

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofysframlobens hormoner samt analoger

ATC-kod: H01AC01

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 kroppscomposition 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 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 reducering av den totala serumkolesterolnivån 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 uppnåts. 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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.

Eliminering

Medelhalveringstiden för somatropin efter intravenös administrering till vuxna med tillväxthormonbrist är ca 0,4 timme. En halveringstid på 2–3 timmar 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

Pulvret (främre delen av ampullen): Glycin (E640), vattenfri natriumdivätefosfat (E339), vattenfri dinatriumfosfat (E339), mannitol (E421).

Spädningsvätskan (bakre delen av ampullen): vatten för injektionsvätskor, metakresol, mannitol (E421)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Kemisk och fysikalisk hållbarhet under användning har visats för 4 veckor vid 2–8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel kan produkten efter beredning förvaras i 4 veckor vid 2–8 °C.

För andra lagringstider och lagringsförhållanden ansvarar användaren själv för.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Före beredning: Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Kan förvaras högst en månad vid högst 25 °C. Förvara tvåkammarampullen/den förfyllda pennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter beredning: Förvaras i kylskåp (2–8 °C). Får ej frysas. Förvara tvåkammarampullen/den förfyllda pennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver och 1 ml spädningsvätska i en tvåkammarampull av glas (typ I) separerade med en brombutylgummikolv. Ampullen är förseglad med en brombutylpropp och en aluminiumkapsyl i ena änden och med en brombutylpropp i den andra.

Tvåkammarampullen ska användas tillsammans med injektionshjälpmedlet för flergångsbruk, Genotropin Pen. Den finns också tillgänglig som förfylld flerdospenna för engångsbruk, GoQuick.

Genotropin Pen är färgkodad, och måste användas tillsammans med motsvarande tvåkammarampull för att dosen ska bli korrekt.

Genotropin Pen 5 (grön) måste användas tillsammans med ampull Genotropin 5 mg (grön).

Genotropin Pen 12 (lila) måste användas tillsammans med ampull Genotropin 12 mg (lila).

Förfylld penna GoQuick 5 mg har grön färgkod och förfylld penna GoQuick 12 mg har lila färgkod.

5 mg pulver och vätska till injektionsvätska: 1 x 5 mg, 5 x 5 mg, 20 (4 x 5 x 5 mg), 1 x 5 mg förfylld penna, 5 x 5 mg förfyllda pennor.

12 mg pulver och vätska till injektionsvätska: 1 x 12 mg och 5 x 12 mg, 1 x 12 mg förfylld penna, 5 x 12 mg förfyllda pennor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Bered pulvret endast med medföljande vätska.

En tvåkammarampull

Lösningen bereds genom att Genotropin Pen eller GoQuick skruvas ihop varvid pulver och lösningsmedel i tvåkammarampullen blandas. Snurra långsamt så att pulvret löses upp. Skaka inte lösningen häftigt under beredningen eftersom det kan orsaka denaturering av den aktiva substansen. Färdigberedd lösning är nästan färglös eller svagt opalescent. Den färdigberedda injektionslösningen ska kontrolleras innan den används. Endast klar lösning utan partiklar ska användas.

Utförliga instruktioner för förberedelse och administrering av den beredda Genotropin-produkten finns i bipacksedelns avsnitt 3, ”Att injicera Genotropin” och i bruksanvisningen för respektive produkt.

Vid användning av en injektionsenhet ska injektionsnålen skruvas på före beredning.

Avfallshantering: Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Tomma GoQuick pennor får aldrig fyllas på nytt och ska kasseras på lämpligt sätt.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsinki

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 15620
12 mg: 11151

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

5 mg
Datum för det första godkännandet: 14.8.2000
Datum för den senaste förnyelsen: 1.2.2010

12 mg
Datum för det första godkännandet: 8.11.1993
Datum för den senaste förnyelsen: 1.2.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.7.2022