

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Genotropin pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
i tokammerampulle uten konserveringsmiddel

Genotropin pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
i tokammerampulle med konserveringsmiddel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tokammerampulle i ferdigfylt sprøyte til engangsbruk (Genotropin MiniQuick) uten konserveringsmiddel:

Genotropin MiniQuick pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning Etter rekonstituering inneholder én tokammerampulle:		
Styrke	Somatropin* per 0,25 ml	Konsentrasjon per ml
0,2 mg	0,2 mg	0,8 mg/ml
0,4 mg	0,4 mg	1,6 mg/ml
0,6 mg	0,6 mg	2,4 mg/ml
0,8 mg	0,8 mg	3,2 mg/ml
1,0 mg	1,0 mg	4,0 mg/ml
1,2 mg	1,2 mg	4,8 mg/ml
1,4 mg	1,4 mg	5,6 mg/ml
1,6 mg	1,6 mg	6,4 mg/ml
1,8 mg	1,8 mg	7,2 mg/ml
2,0 mg	2,0 mg	8,0 mg/ml
* fremstilt i <i>Escherichia coli</i> -celler ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi		

Tokammerampulle til penn (Genotropin Pen) til flergangsbruk /

Tokammerampulle i ferdigfylt penn (Genotropin ferdigfylt penn (GoQuick)) med konserveringsmiddel:

Genotropin pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning 5 mg: Én tokammerampulle inneholder 5 mg somatropin*. Etter rekonstituering er konsentrasjonen av somatropin 5 mg/ml.

Genotropin pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning 12 mg: Én tokammerampulle inneholder 12 mg somatropin*. Etter rekonstituering er konsentrasjonen av somatropin 12 mg/ml.

* fremstilt i *Escherichia coli*-celler ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

I tokammerampullen er det et hvitt pulver i det fremre kammeret og en klar oppløsning i det bakre kammeret.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Barn:

Retardert vekst som følge av utilstrekkelig sekresjon av veksthormon (veksthormonmangel, VHM/GHD) og vekstforstyrrelser forbundet med Turners syndrom eller kronisk nyresvikt.

Vekstforstyrrelse hos barn med lav høyde (nåværende høyde SDS < -2,5 og foreldrejustert høyde SDS < -1), som er født små i forhold til gestasjonsalder (SGA), med en fødselsvekt og/eller lengde under - 2 SD, og som ved fireårsalderen eller senere ikke har vist innhentningsvekst (HV SDS < 0 i løpet av det siste året).

Prader-Willis syndrom (PWS), for forbedring av vekst og kroppssammensetning. PWS-diagnosen skal bekreftes ved hjelp av relevant genetisk test.

Voksne:

Substitusjonsbehandling hos voksne med uttalt veksthormonmangel.

Oppstått i voksen alder: Uttalt veksthormonmangel assosiert med multiple hormonmangler som et resultat av hypotalamus-/hypofysepatologi og kjent mangel på minst et hypofysehormon utenom prolaktin. Disse pasientene bør gjennomgå en egnet dynamisk testing for å diagnostisere eller utelukke veksthormonmangel.

Oppstått i barndommen: For pasienter med veksthormonmangel fra barndommen, som resultat av kongenitale, genetiske, ervervede eller idiopatiske årsaker. Disse pasientene re-evalueres for sekretorisk kapasitet av veksthormon etter at lengdevekst har stoppet. Hos pasienter med høy sannsynlighet for vedvarende veksthormonmangel, for eksempel av medfødt årsak, veksthormonmangel sekundært til en hypotalamus-/hypofyse-patologi, skal en IGF-1 SDS < - 2 etter opphør av behandling i minst 4 uker betraktes som tilstrekkelig bevis på veksthormonmangel.

Alle andre pasienter skal ha IGF-1-analyse og en veksthormon-stimuleringstest.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med veksthormon skal utføres av eller i samråd med spesialist som har erfaring i diagnostisering og behandling av pasienter med veksthormonmangel.

Doseringen er individuell. Injeksjonen bør gis subkutan og injeksjonsstedet bør varieres for å unngå lipoatrofi.

Retardert vekst som følge av utilstrekkelig sekresjon av veksthormon hos barn:

Normalt anbefales en dose på 0,025-0,035 mg/kg kroppsvekt per dag eller 0,7-1,0 mg/ m² kroppsoverflate per dag. Også høyere doser har vært brukt.

I tilfeller hvor veksthormonmangel oppstått i barndommen vedvarer i voksen alder, bør behandling fortsette for at man skal oppnå fullstendig somatisk utvikling (kroppssammensetning, beinmasse). Et av de terapeutiske målene i overgangsperioden er å monitorere om pasienter oppnår en normal beinmasse, definert som T-score > -1 (når man har justert for kjønn og etnisitet, standardisert til gjennomsnittlig voksen maksimal beinmasse målt ved benmineraltetthetsmåling [DXA]). For doseringsanbefalinger, se punktet om veksthormonmangel hos voksne nedenfor.

Prader-Willis syndrom hos barn for forbedring av vekst og kroppssammensetning:

Generelt anbefales en dose på 0,035mg/kg kroppsvekt per dag eller 1,0 mg/ m² kroppsoverflate per dag. Den daglige dosen bør ikke overstige 2,7 mg. Behandlingen bør ikke anvendes til barn med en veksthastighet på mindre enn 1 cm per år og med nesten lukkede epifyser.

Vekstforstyrrelser på grunn av Turners syndrom:

Anbefalt dosering er 0,045-0,050 mg/kg kroppsvekt per dag eller 1,4 mg/m² kroppsoverflate per dag.

Vekstretardasjon som følge av kronisk nyresvikt:

Anbefalt dosering er 0,045-0,050 mg/kg kroppsvekt per dag eller 1,4 mg/ m² kroppsoverflate per dag. Høyere doser kan være nødvendig dersom veksthastigheten er for lav. Dosejustering kan være nødvendig etter 6 måneders behandling.

Vekstforstyrrelse hos barn med lav høyde født små i forhold til gestasjonsalder (SGA):

0,035 mg/kg kroppsvekt gitt daglig (1 mg/m² kroppsoverflate gitt daglig) anbefales normalt inntil slutthøyde er nådd (se pkt. 5.1). Behandlingen bør avbrytes etter det første behandlingsåret hvis veksthastighet SDS er under +1. Behandlingen bør avbrytes hvis veksthastigheten er <2 cm/år, og hvis bekreftelse er nødvendig, skjelettalder er >14 år (jenter) eller >16 år (gutter), i forhold til lukking av epifysene.

Anbefalt dosering til pediatriske pasienter:

Indikasjon	mg/kg/dag	mg/m ² kroppsoverflate/dag
Veksthormonmangel hos barn	0,025-0,035	0,7-1,0
Prader-Willis syndrom hos barn	0,035	1,0
Barn født små i forhold til sin gestasjonsalder (SGA)	0,035	1,0
Turners syndrom	0,045-0,050	1,4
Kronisk nyresvikt	0,045-0,050	1,4

Veksthormonmangel hos voksne:

Anbefalt startdose er 0,2-0,5 mg/dag hos pasienter som fortsetter veksthormonbehandling etter mangel av veksthormon i barndommen. Dosen bør gradvis økes eller reduseres i henhold til IGF-1-konsentrasjonen.

Hos pasienter med veksthormonmangel oppstått i voksen alder er anbefalt startdose 0,15-0,30 mg/dag. Dosen bør økes gradvis i henhold til pasientens individuelle behov, som bestemmes av IGF-1-konsentrasjonen.

I begge tilfeller bør behandlingens mål være konsentrasjoner av serum insulin-liknende faktor (IGF-1) innenfor 2 SDS fra alderskorrigert middelværdi. Pasienter med normale IGF-1-konsentrasjoner ved behandlingens start bør få administrert veksthormon opp til et IGF-1-nivå i den øvre del av normalområdet, men må ikke overstige 2 SDS. Klinisk respons og bivirkninger kan også brukes som veiledning ved dosetitrering. Det er kjent at noen pasienter med veksthormonmangel ikke har normaliserte IGF-1-nivåer på tross av god klinisk respons, og derfor ikke trenger doseøkning. Den daglige vedlikeholdsdosen overstiger sjelden 1,0 mg/dag. Kvinner kan trenge høyere doser enn menn, og over tid viser menn en økende følsomhet for IGF-1. Det er dermed en risiko for at kvinner, spesielt de på peroral østrogenbehandling, blir underbehandlet mens menn blir overbehandlet. Presisjonen på veksthormondosen bør derfor kontrolleres hver 6. måned. Siden den normale fysiologiske veksthormonproduksjonen avtar med alderen, avtar også behovet for somatropin. Hos pasienter over 60 år er anbefalt startdose 0,1–0,2 mg/dag. Dosen bør langsomt økes i forhold til pasientens individuelle behov. Generelt bør laveste effektive dose benyttes. Vedlikeholdsdosen til disse pasientene overstiger sjelden 0,5 mg/dag.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Somatropin skal ikke brukes ved tegn på tumoraktivitet. Intrakranielle tumorer må være inaktive og antitumorterapi må være avsluttet før oppstart med veksthormonterapi. Behandling skal avbrytes ved tegn på tumorvekst.

Skal ikke brukes som vekststimulans hos barn etter at epifyseskiver er lukket.

Akutt syke pasienter med komplikasjoner etter åpen hjertekirurgi, abdominalkirurgi, multiple traumer, akutt respirasjonssvikt eller lignende tilstander skal ikke behandles med Genotropin (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Myositt er en sjelden bivirkning som kan være forårsaket av konserveringsmidlet metakresol. Ved myalgi eller uttalt smerte ved injeksjonsstedet bør myositt mistenkes. Genotropin uten konserveringsmiddel bør da brukes.

Maksimal anbefalt daglig dose skal ikke overskrides (se pkt. 4.2).

Insulinfølsomhet

Somatropin kan gi redusert insulinfølsomhet. Hos pasienter med diabetes mellitus kan det være nødvendig å justere insulindosen etter at behandling med somatropin er instituert. Pasienter med diabetes, glukoseintoleranse eller ytterligere risikofaktorer for diabetes (som fedme eller steroidbehandling) bør derfor observeres nøye når de behandles med somatropin.

Thyreoideafunksjon

Veksthormon forsterker ekstrathyreoidal omdannelse av T4 til T3 som kan gi en senkning i serum T4-nivå og en økning i serum T3-nivå. Mens perifere thyreoideahormonnivå ligger innenfor referanseområdet hos de fleste friske individer, kan pasienter med subklinisk hypothyreoidisme teoretisk utvikle hypothyreoidisme. Overvåkning av thyreoideafunksjon bør derfor utføres hos alle pasienter. Hos pasienter med nedsatt hypofysefunksjon som får standard substitusjonsbehandling, må veksthormonbehandlingens potensielle effekt på thyreoideafunksjon overvåkes nøye.

Hypoadrenalisme

Introduksjon av somatropinbehandling kan føre til 11 β HSD-1-hemming og redusert kortisolnivå i serum. Ved somatropinbehandling kan tidligere udiagnostisert sentral (sekundær) hypoadrenalisme avdekkes, og substitusjonsbehandling med glukokortikoider kan bli nødvendig. I tillegg kan pasienter på substitusjonsbehandling med glukokortikoider mot tidligere diagnostisert hypoadrenalisme trenge økt vedlikeholds- eller stressdose, etter oppstart av somatropinbehandling (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk med peroral østrogenbehandling

Dersom en kvinne på somatropinbehandling starter med peroral østrogenbehandling, kan det være nødvendig å øke somatropindosen for å opprettholde IGF-1-serumnivåer innenfor referanseområdet for gjeldende aldersgruppe. Dersom en kvinne på somatropinbehandling derimot avslutter peroral østrogenbehandling, kan det være nødvendig å redusere somatropindosen for å unngå overskudd av veksthormoner og/eller bivirkninger (se pkt. 4.5).

Malign sykdom

Ved veksthormonmangel som har oppstått etter behandling av en malign sykdom, bør man være oppmerksom på eventuell residiv av grunnsykdommen. Hos barn som har hatt kreft er det rapportert om økt risiko for sekundær neoplasme ved behandling med somatropin etter første neoplasme. Hos pasienter som ble behandlet med stråling mot hodet for første neoplasme, var intrakranielle tumorer, særlig meningiomer, de vanligste sekundære neoplasmene.

Epifysiolyse i hoften

Hos pasienter med endokrine sykdommer, veksthormonmangel inkludert, kan epifysene i hoften gli fra hverandre oftere enn hos andre. Barn som halter under behandling med somatropin bør undersøkes klinisk.

Benign intrakraniell hypertensjon

Dersom alvorlig og gjentagende hodepine, synsforstyrrelser, kvalme og/eller oppkast skulle oppstå, anbefales funduskopi for papillødem. Dersom papillødem bekreftes bør man vurdere en diagnose på benign intrakraniell hypertensjon og veksthormonbehandlingens bør om nødvendig avsluttes. I dag finnes det ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å gi råd om hva man bør gjøre når den intrakranielle hypertensjonen er over. Klinisk erfaring har vist at man kan gjenoppta behandlingen uten tilbakefall av

intrakraniell hypertensjon. Dersom veksthormonbehandlingen gjenopptas må pasienten monitoreres nøye for symptomer på intrakraniell hypertensjon.

Leukemi

Leukemi har blitt rapportert hos et lite antall pasienter med veksthormonmangel; noen av disse har blitt behandlet med somatropin. Det foreligger imidlertid ingen bevis på at forekomsten av leukemi er høyere hos pasienter som får veksthormon uten at de har predisponerende faktorer.

Antistoffer

Som med alle produkter som inneholder somatropin, kan en liten prosentandel av pasientene (ca. 1 %) utvikle antistoffer mot Genotropin. Bindingskapasiteten til disse antistoffene er lav og påvirker ikke veksthastigheten. Man bør teste for antistoffer mot somatropin hos pasienter som ikke responderer, dersom uteblitt respons ikke kan forklares av andre faktorer.

Eldre

Erfaring med pasienter over 80 år er begrenset. Eldre pasienter kan være mer sensitive for virkningen av Genotropin og derfor være mer utsatt for å få bivirkninger.

Akutt kritisk sykdom

Effekten av Genotropin ble undersøkt i to placebokontrollerte studier med 522 kritisk syke voksne pasienter med komplikasjoner etter åpen hjertekirurgi, abdominal kirurgi, multiple traumer eller akutt respirasjonssvikt. Mortaliteten var høyere hos pasienter behandlet med 5,3 mg eller 8 mg Genotropin daglig enn hos pasienter som fikk placebo, henholdsvis 42 % mot 19 %. På bakgrunn av denne informasjonen bør ikke disse pasientene behandles med Genotropin. Siden det ikke finnes tilgjengelig informasjon om sikkerhet ved veksthormon-substitusjon hos akutt kritisk syke pasienter, bør mulig gevinst av behandling med somatropin veies mot potensiell risiko. Hos alle pasienter som utvikler annen eller lignende akutt kritisk sykdom, bør mulige fordeler ved Genotropin veies mot potensiell risiko.

Pankreatitt

Selv om pankreatitt sjeldent forekommer, skal det vurderes hos pasienter som behandles med somatropin, spesielt hos barn som utvikler abdominalsmerter.

Prader-Willis syndrom

Hos pasienter med Prader-Willis syndrom bør behandlingen alltid kombineres med en kalorifattig diett.

Det har vært rapportert dødsfall i forbindelse med bruk av veksthormon hos pediatriske pasienter med Prader-Willis syndrom som hadde en eller flere av de følgende risikofaktorene; alvorlig fedme (pasienter med vekt/høyde > 200 % av det ideelle for normale barn), svekket respirasjon eller søvnapné i sykehistorien eller en ikke erkjent luftveisinfeksjon. Pasienter med en eller flere av disse faktorene kan ha en økt risiko.

Pasienter med Prader-Willis syndrom bør vurderes med henblikk på øvre luftveisobstruksjon, søvnapné, eller tegn på luftveisinfeksjon før start av behandling med somatropin.

Hvis det ved vurdering av øvre luftveisobstruksjon er observert patologiske funn, skal barnet henvises til øre-nese-halsspesialist for behandling slik at respirasjonssvekkelsen er borte før start av veksthormonbehandling.

Søvnapné bør vurderes før start av veksthormonbehandling ved kjente metoder som polysomnografi eller måling av oksygenmetningen over natten, og monitoreres hvis man mistenker søvnapné.

Hvis pasienter som behandles med somatropin viser tegn på øvre luftveisobstruksjon (inkludert start av eller økende snorking), skal behandlingen avbrytes og en ny øre-nese-halsvurdering utføres.

Alle pasienter med Prader-Willis syndrom bør monitoreres hvis man mistenker søvnapné.

Pasienter skal monitoreres for tegn på luftveisinfeksjoner, for diagnostisering så tidlig som mulig for oppstart av aggressiv behandling.

Alle pasienter med Prader-Willis syndrom skal også vektkontrolleres nøye før og under veksthormon-behandling.

Skoliose er vanlig hos pasienter med Prader-Willis syndrom. Skoliose kan utvikles hos alle barn som vokser raskt. Under behandlingen bør tegn på skoliose overvåkes.

Man har begrenset erfaring med langtidsbehandling av voksne og av pasienter med Prader-Willis syndrom.

Barn født små i forhold til gestasjonsalder (SGA)

Hos SGA-barn uten innhentingsvekst bør det, før behandlingen starter, utelukkes at vekstforstyrrelsen skyldes annen medisinsk årsak eller behandling.

Det anbefales at SGA-barn får målt insulin og blodsukker ved faste før behandlingen starter og deretter årlig. Hos pasienter med økt risiko for diabetes mellitus (f.eks. familiær diabetes, fedme, uttalt insulinresistens, acanthosis nigricans) bør peroral glukosetoleransetest (OGTT) utføres. Hvis åpenbar diabetes forekommer bør veksthormon ikke gis.

Hos SGA-barn anbefales det at IGF-1-nivået måles før behandlingsstart og deretter 2 ganger årlig. Hvis IGF-1-nivået ved gjentatte målinger overstiger +2 SD sammenlignet med referansen for alder og pubertetsstatus, kan IGF-1/IGFBP-3 forholdet tas i betraktning ved dosejustering.

Erfaring med å igangsette behandling av SGA-pasienter nær begynnelsen av puberteten er begrenset. Det kan derfor ikke anbefales at man initierer behandling like før puberteten starter. Erfaring med pasienter med Silver-Russell syndrom er begrenset.

Litt av høydeøkningen som oppnås med veksthormonbehandling av SGA-barn kan gå tapt hvis behandlingen stoppes før slutthøyde er nådd.

Kronisk nyresvikt

Ved kronisk nyresvikt skal nyrefunksjonen ha sunket til under 50 % av det normale før behandling initieres. Før terapi igangsettes bør vekstforstyrrelsen bekreftes ved ett års oppfølging. Konservativ behandling av nyresvikt (som omfatter kontroll av acidose, hyperparathyreoidisme og ernæringsstatus) skal være etablert i løpet av denne perioden og vedlikeholdes ved behandling med veksthormon. Behandlingen skal avbrytes ved nyretransplantasjon. Det finnes ingen data om slutthøyde hos Genotropinbehandlede pasienter med kronisk nyresvikt.

Informasjon om hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig behandling med glukokortikoider hemmer de vekstfremmende virkningene av Genotropin. Pasienter med ACTH-mangel må få sin glukokortikoid-substitusjonsbehandling nøye justert for å unngå hemmende virkning på veksten.

Veksthormon reduserer konverteringen av kortison til kortisol og kan avdekke tidligere uoppdaget sentral hypoadrenalisme eller gjøre lave substitusjonsdoser av glukokortikoider uvirksomme (se pkt. 4.4).

Data fra en interaksjonsstudie med voksne pasienter med veksthormonmangel tyder på at administrering av somatropin kan øke clearance av stoffer som metaboliseres av cytokrom P450 isoenzymer. Særlig clearance av stoffer som metaboliseres av cytokrom P450 3A4 (for eksempel

kjønns hormoner, kortikosteroider, antikonvulsiva og cyklosporin) kan øke og medføre lavere plasmanivåer av disse stoffene. Den kliniske betydningen av dette er ukjent. Se også pkt. 4.4 vedrørende diabetes mellitus og thyreoideaforstyrrelser.

Hos kvinner som tar peroral østrogen-substitusjonsbehandling kan det være nødvendig med høyere doser av veksthormon for å oppnå behandlingsmålet (se pkt. 4.4.).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data fra dyrestudier er ikke tilstrekkelige til å kunne fastslå effekter av somatotropin ved graviditet, fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Ingen kliniske studier med gravide er tilgjengelige. Kvinner som er gravide, samt kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon, bør ikke bruke somatotropin.

Ved normale svangerskap synker utskillelsen av veksthormon fra hypofysen markant etter 20. uke i svangerskapet og erstattes nesten fullstendig av veksthormon utskilt fra placenta ved 30. uke. På bakgrunn av dette er det usannsynlig at fortsatt substitusjonsterapi med somatotropin skulle være nødvendig hos kvinner med veksthormonmangel i tredje trimester av graviditeten.

Amming

Det foreligger ingen kliniske studier med produkter som inneholder somatotropin hos ammende kvinner. Det er ukjent om somatotropin utskilles i morsmelk. Det er imidlertid svært lite sannsynlig at intakt protein absorberes fra barnets gastrointestinaltraktus. Forsiktighet bør likevel utvises når produkter som inneholder somatotropin administreres til ammende kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Genotropin har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Pasienter med veksthormonmangel karakteriseres av et underskudd i ekstracellulært volum. Dette korrigeres umiddelbart etter behandlingsstart med somatotropin. Hos voksne pasienter er bivirkninger relatert til væskeretensjon, som perifert ødem, ansiktsødem, stivhet i muskler/skjelett, artralgi, myalgi og parestesi vanlige. Vanligvis er disse bivirkningene milde til moderate, oppstår i de første behandlingsmånedene og forsvinner spontant eller ved dosereduksjon.

Hyppigheten av disse bivirkningene er relatert til dose, pasientens alder og muligens omvendt proporsjonal med pasientens alder da veksthormonmangelen oppstod. Slike bivirkninger er uvanlige hos barn.

Genotropin har ført til antistoffdannelse hos ca. 1 % av pasientene. Bindingskapasiteten av disse antistoffene er lav og det har ikke vært kliniske forandringer i forbindelse med antistoffdannelsen, se pkt. 4.4.

Bivirkningstabell

I tabellen nedenfor er bivirkningene inndelt i henhold til organklasser og følgende frekvenser for barn og voksne: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Bivirkningstabell

Organklasse-system	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Svært sjeldne (<1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			(Barn) Leukemi †			
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer						(Voksne og barn) Type 2 diabetes mellitus
Nevrologiske sykdommer		(Voksne) Parestesi* (Voksne) Karpaltunnel-syndrom	(Barn) Godartet intrakranial hypertensjon (Barn) Parestesi*			(Voksne) Godartet intrakranial hypertensjon (Voksne og barn) Hodepine
Hud- og underhuds-sykdommer			(Barn) Utslett**, pruritus**, urtikaria**			(Voksne) Utslett**, pruritus**, urtikaria**
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	(Voksne) Artralgi*	(Voksne) Myalgi* (Voksne) Stivhet i muskler/ skjelett * (Barn) Artralgi*	(Barn) Myalgi*			(Barn) Stivhet i muskler/ skjelett *
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			(Voksne og barn) Gynekomasti			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	(Voksne) Perifert ødem*	(Barn) Reaksjon på injeksjons-stedet\$	(Barn) Perifert ødem*			(Voksne og barn) Ansiktsødem* (Voksne) Reaksjon på injeksjons-stedet\$
Undersøkelser						(Voksne og barn) Redusert kortisolnivå i serum†

* Generelt er disse bivirkningene milde til moderate, de oppstår i løpet av de første behandlingsmånedene og de forsvinner spontant eller ved dosereduksjon. Insidensen av disse bivirkningene er relatert til dose og pasientens alder. Insidensen er også muligens omvendt proporsjonal med pasientens alder da veksthormonmangelen oppstod.

** Bivirkning identifisert etter markedsføring.

\$ Forbigående reaksjon på injeksjonsstedet er rapportert hos barn.

‡ Klinisk signifikans er ukjent.

† Rapportert hos barn med veksthormonmangel som behandles med somatropin, men insidensen ser ut til å være tilsvarende som den hos barn uten veksthormonmangel.

Redusert kortisolnivå i serum

Det er rapportert at somatropin reduserer serum kortisolnivå, muligens på grunn av påvirkning av bærepoteiner eller ved økt leverclearance. Klinisk relevans av disse funn antas å være begrenset. Ikke desto mindre bør kortikosteroidbehandling optimeres før behandling med Genotropin initieres.

Prader-Willis syndrom

I perioden etter markedsføring har det blitt rapportert sjeldne tilfeller av plutselig død hos pasienter med Prader-Willis syndrom som behandles med somatropin. Det er imidlertid ikke påvist noen sammenheng mellom somatropinbehandling hos pasienter med Prader-Willis syndrom og plutselig død.

Leukemi

Tilfeller av leukemi er rapportert hos barn med veksthormonmangel. Noen av disse pasientene ble behandlet med somatropin og er inkludert i data som er samlet inn etter markedsføring. Det finnes imidlertid ingen bevis på at forekomsten av leukemi er høyere hos pasienter som får veksthormon enn hos andre dersom de ikke har predisponerende faktorer, slik som strålebehandling mot hjernen eller hodet. Se pkt. 4.4.

Epifysiolyse i hoften og Calvé-Legg-Perthes sykdom

Det har vært rapportert om epifysiolyse i hoften og Calvé-Legg-Perthes sykdom hos barn som behandles med veksthormon. Epifysiolyse i hoften forekommer oftere ved endokrin sykdom og Calvé-Legg-Perthes sykdom ses oftere hos kortvokste. Det er imidlertid ukjent om disse to patologiene inntreffer hyppigere ved behandling med somatropin. Disse diagnosene bør tas i betraktning dersom barnet har ubehag eller smerte i hofte eller kne.

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger som kan anses å være klasseeffekter til somatropin, er: Mulig hyperglykemi på grunn av redusert insulinfølsomhet, redusert nivå av fritt tyroksin, samt benign intrakraniell hypertensjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Akutt overdosering kan føre til hypoglykemi initialt, med påfølgende hyperglykemi. Langtids-overdosering kan føre til tegn og symptomer som er kjente ved overskudd av humant veksthormon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofyseforlapphormoner og analoger. ATC-kode: H01A C01.

Somatropin er et potent metabolsk hormon som har betydning for metabolismen av lipider, karbohydrater og proteiner. Hos barn med veksthormonmangel eller Prader-Willis syndrom stimulerer somatropin lineær vekst og veksthastigheten økes. Hos voksne og barn vedlikeholder somatropin normal kroppssammensetning ved å øke nitrogenretensjon og muskelmassen, og mobilisere

fettmassen. Visceralt adipøst vev er særlig følsomt overfor somatropins påvirkning. Somatropin øker lipolysen og minsker opptak av triglyserider i kroppens fettlagre. Serumnivå av IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) og IGFBP-3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3) økes av somatropin. I tillegg er følgende effekter vist:

- Lipidmetabolisme: Somatropin induserer hepatisk LDL-kolesterolreseptorer og påvirker serumprofil for lipider og lipoproteiner. Generelt vil administrasjon av somatropin til pasienter med veksthormonmangel resultere i redusert serum LDL og apolipoprotein B. En reduksjon i serum total kolesterol er også sannsynlig.

- Karbohydratmetabolisme: Somatropin øker insulin-nivået, men fastende blodglukose er sjelden påvirket. Fastende hypoglykemi kan forekomme hos barn med nedsatt hypofyseaktivitet som bedres ved somatropinbehandling.

- Vann og mineralmetabolisme: Veksthormonmangel er forbundet med nedsatt plasma- og ekstracellulært volum som økes ved somatropinbehandling. Somatropin induserer natrium-, kalium- og fosforretensjon.

- Benmetabolisme: Somatropin stimulerer omsetningen av bensubstans. Langvarig behandling med somatropin hos pasienter med veksthormonmangel med osteopeni resulterer i økt benmineralsubstans og tetthet ved kroppens vekt bærende punkter.

- Fysisk kapasitet: Muskelstyrke og fysisk kapasitet forbedres etter langvarig behandling med somatropin. Somatropin øker også hjertets minuttvolum uten at mekanismene er klarlagt. En reduksjon i den perifere vaskulære motstand kan muligens bidra til dette.

I kliniske forsøk med barn med lav høyde født små i forhold til gestasjonsalder (SGA) har doser på 0,033 og 0,067 mg/kg/dag blitt brukt inntil slutthøyde. Hos 56 pasienter som ble kontinuerlig behandlet og (nesten) nådde slutthøyde, var gjennomsnittsendringen i høyde fra starten av behandlingen +1,90 SDS (0,033 mg/kg/dag) og +2,19 SDS (0,067 mg/kg/dag). Data fra litteraturen om ubehandlede SGA-barn uten tidlig spontan innhentningsvekst angir en sen vekst på 0,5 SDS.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Biotilgjengelighet etter en subkutan injeksjon med Genotropin er ca. 80 % hos både friske individer og pasienter med veksthormonmangel. En subkutan dose med 0,035 mg/kg Genotropin gir et C_{maks} på 13-35 nanogram/ml og t_{maks} på 3-6 timer.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig terminal halveringstid etter en intravenøs dose hos voksne pasienter med veksthormonmangel er ca. 0,4 timer. Etter subkutan administrasjon er imidlertid halveringstider på 2-3 timer. Forskjellen skyldes sannsynligvis en langsom absorpsjon fra injeksjonsstedet etter subkutan injeksjon.

Sub-populasjoner

Biotilgjengeligheten av Genotropin er tilnærmet lik hos kvinner og menn etter subkutan injeksjon.

Informasjon vedrørende farmakokinetiske data hos eldre og barn, hos forskjellige etniske grupper og hos pasienter med nyre-, lever- eller hjertesvikt er enten ufullstendig eller mangler.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I studier på generell toksisitet, lokal toleranse og reproduksjonstoksitet er det ikke observert klinisk relevante effekter.

I *in vitro*- og *in vivo*-studier for gentoksisitet er det ikke påvist genmutasjoner eller kromosomale aberrasjoner.

En økt kromosom-skjørhet ble observert i en *in vitro*-studie på lymfocytter fra pasienter som hadde vært behandlet med somatropin over lengre tid med tilsetning av det radiomimetiske legemidlet bleomycin. Den kliniske relevansen av dette funnet er usikker.

I en annen studie ble ingen økning i kromosomale avvik funnet i lymfocytter hos pasienter som hadde fått langtidsbehandling med somatropin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tokammerampulle i ferdigfylt sprøyte til engangsbruk (Genotropin MiniQuick), uten konserveringsmiddel:

Pulver (fremre kammer):

Glysin (E640)

Natriumdihydrogenfosfat, vannfritt (E339)

Dinatriumfosfat, vannfritt (E339)

Mannitol (E421)

Oppløsningsvæske (bakre kammer):

Vann til injeksjonsvæsker

Mannitol (E421)

Tokammerampulle til penn (Genotropin Pen) til flergangsbruk/

Tokammerampulle i ferdigfylt penn (Genotropin ferdigfylt penn (GoQuick)), med konserveringsmiddel:

Pulver (fremre kammer):

Glysin (E640)

Natriumdihydrogenfosfat, vannfritt (E339)

Dinatriumfosfat, vannfritt (E339)

Mannitol (E421)

Oppløsningsvæske (bakre kammer):

Vann til injeksjonsvæsker

Mannitol (E421)

Metakresol

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter oppløsning:

Tokammerampulle i ferdigfylt sprøyte til engangsbruk (Genotropin MiniQuick) uten konserveringsmiddel:

Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i 24 timer ved 2 – 8 °C.

Fra et mikrobiologisk perspektiv bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og betingelser før bruk brukerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 – 8 °C, med mindre tilberedningen er gjort under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Tokammerampulle til penn (Genotropin Pen) til flergangsbruk/

Tokammerampulle i ferdigfylt penn (Genotropin ferdigfylt penn (GoQuick)), med konserveringsmiddel:

Fra et kjemisk, fysisk og mikrobiologisk perspektiv kan oppløst preparat lagres i 28 dager ved 2 – 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Før oppløsning

Tokammerampulle i ferdigfylt sprøyte til engangsbruk (Genotropin MiniQuick) uten konserveringsmiddel:

Oppbevares i kjøleskap (2 - 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Produktet kan før oppløsning oppbevares utenfor kjøleskap i maksimalt 6 måneder ved høyst 25 °C. Dersom produktet tas ut av kjøleskap, skal det ikke settes tilbake i kjøleskap for videre oppbevaring. Datoen da produktet ble tatt ut av kjøleskap, samt den nye utløpsdatoen, bør noteres på ytterkartongen. Denne nye utløpsdatoen skal aldri være lengre frem i tid enn den datoen som opprinnelig står på ytterkartongen etter ”Utløpsdato”. Dersom legemidlet ikke brukes innen den nye utløpsdatoen, skal det kasseres.

Tokammerampulle til penn (Genotropin Pen) til flergangsbruk/

Tokammerampulle i ferdigfylt penn (Genotropin ferdigfylt penn (GoQuick)), med konserveringsmiddel:

Oppbevares i kjøleskap (2 - 8 °C). Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Produktene kan før oppløsning oppbevares hos brukeren i maksimalt 1 måned ved høyst 25 °C innenfor holdbarhetstiden.

Etter oppløsning

Oppbevares i kjøleskap, (2 - 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. For oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tokammerampulle i ferdigfylt sprøyte til engangsbruk (Genotropin MiniQuick):

Genotropin MiniQuick 0,2 mg, 0,4 mg, 0,6 mg, 0,8 mg, 1,0 mg, 1,2 mg, 1,4 mg, 1,6 mg, 1,8 mg eller 2 mg: Plast engangssprøyte består av tokammerampulle (Type I-glass) avdelt med en gummipropp (bromobutyl). Ampullen er forseglet i den ene enden med en gummiskive (bromobutyl) og en aluminiumskork, og i den andre enden med en gummipropp (bromobutyl). Inneholder kun én dose.

Pakningsstørrelser: 7 × 0,2 mg, 7 × 0,4 mg, 7 × 0,6 mg, 7 × 0,8 mg, 7 × 1,0 mg, 7 × 1,2 mg, 7 × 1,4 mg, 7 × 1,6 mg, 7 × 1,8 mg og 7 × 2 mg.

Tokammerampulle til penn (Genotropin Pen) til flergangsbruk:

5 mg eller 12 mg: Tokammerampulle (Type I-glass) avdelt med en gummipropp (bromobutyl).

Ampullen er forseglet i den ene enden med en gummiskive (bromobutyl) og en aluminiumskork, og i den andre enden med en gummipropp (bromobutyl). Tokammerampullen skal brukes i injeksjonshjelpemidlet Genotropin Pen.

Ampullen inneholder flere doser (multidose). Før bruk settes ampullen inn i en Genotropin Pen, som brukes om igjen flere ganger.

Pakningsstørrelser: 5 × 5 mg, 5 × 12 mg.

Genotropin Pen er fargekodet, og må brukes med den tilpassede fargekoden på Genotropin tokammerampulle for å gi riktig dose:

Genotropin Pen 5 (grønn) må brukes med Genotropin 5 mg tokammerampulle (grønn).

Genotropin Pen 12 (lilla) må brukes med Genotropin 12 mg tokammerampulle (lilla).

Tokammerampulle i ferdigfylt penn (Genotropin ferdigfylt penn (GoQuick)):

5 mg eller 12 mg: Tokammerampulle (Type I-glass) avdelt med en gummipropp (bromobutyl).

Ampullen er forseglet i den ene enden med en gummiskive (bromobutyl) og en aluminiumskork, og i den andre enden med en gummipropp (bromobutyl).

Ampullen inneholder flere doser (multidose) og er ferdigfylt i GoQuick penn.

Pakningsstørrelser: 5 × 5 mg, 5 × 12 mg.

Genotropin ferdigfylt penn GoQuick 5 mg har grønn fargekode.

Genotropin ferdigfylt penn GoQuick 12 mg har lilla fargekode.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pulveret skal bare løses opp i oppløsningsmiddelet som medfølger i tokammerampullen.

Oppløsningen klargjøres ved at man skrur injeksjonshjelpemiddelet sammen, slik at oppløsningsmiddelet blandes med pulveret i tokammerampullen. Pulveret løses opp ved at injeksjonshjelpemiddelet forsiktig vippes opp og ned. Injeksjonshjelpemidlene skal ikke ristes under tilberedningen, da dette kan forårsake denaturering av den aktive substans og dannelse av partikler. Kanylen skal skrus på før rekonstituering. Rekonstituert oppløsning er fargeløs eller svakt opalfarget. Oppløsningen skal undersøkes nøye før bruk og bare klare oppløsninger uten partikler skal injiseres.

Instruksjoner for tilberedning og administrering av rekonstituert Genotropin finnes i pakningsvedleggets punkt 3 "Hvordan du bruker Genotropin", samt i bruksanvisningen som medfølger hjelpemidlene.

Genotropin MiniQuick er en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk som inneholder en tokammerampulle med den nøyaktige foreskrevne dosen veksthormon og oppløsningsmiddel. Når sprøyten skrus sammen, blandes veksthormon og oppløsningsmiddel automatisk.

Genotropin Pen er doserings- og injeksjonshjelpemiddel som automatisk blander veksthormon og oppløsningsmiddel. Genotropin 5 mg og 12 mg tokammerampuller kan brukes i henholdsvis Genotropin Pen 5 og Genotropin Pen 12. Pennen er til flergangsbruk og må skaffes separat.

Genotropin GoQuick er en ferdigfylt penn som kasseres når legemidlet i ampullen er brukt opp. GoQuick inneholder en tokammerampulle med veksthormon og oppløsningsmiddel plassert i et doserings- og injeksjonshjelpemiddel. Når pennen skrus sammen, blandes veksthormon og oppløsningsmiddel automatisk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS
Postboks 3
1324 Lysaker
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Genotropin ferdigfylt sprøyte MiniQuick

0,2 mg: 7210

0,4 mg: 12-8970

0,6 mg: 12-8971

0,8 mg: 12-8972

1,0 mg: 12-8973

1,2 mg: 12-8977

1,4 mg: 12-8974

1,6 mg: 12-8978

1,8 mg: 12-8976

2,0 mg: 12-8975

Genotropin tokammerampulle til Genotropin Pen

5 mg: 12-8981

12 mg: 12-8982

Genotropin ferdigfylt penn GoQuick

5 mg: 12-8979

12 mg: 12-8980

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. oktober 1987

Dato for siste fornyelse: 19. mars 2012

10. OPPDATERINGSDATO

20.08.2024