

BILAG I
PRODUKTRESUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Somatropin Biopartners 2 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas giver 2 mg somatropin* (svarende til 6 IE).

Efter rekonstitution indeholder 0,2 ml suspension 2 mg somatropin (10 mg/ml).

*produceret i *Saccharomyces cerevisiae* ved rekombinant DNA-teknologi

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension.

Hvidt eller næsten hvidt pulver. Solvensen er en klar, olieholdig væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Somatropin Biopartners er indiceret til substitutionsbehandling for endogent væksthormon hos voksne med væksthormonmangel (GHD) med debut i barndommen eller i voksenalderen.

Debut i voksenalderen: Patienter med GHD i voksenalderen defineres som patienter med kendt hypothalamisk-hypofysær patologi og mindst en yderligere kendt mangel på et hypofysehormon, som ikke er prolactin. Disse patienter bør have foretaget en enkelt dynamisk test for at diagnosticere eller udelukke GHD.

Debut i barndommen: Hos patienter med isoleret GHD med debut i barndommen (ingen tegn på hypothalamisk-hypofysær sygdom eller kranial bestråling), bør to dynamiske tests anbefales, undtagen hos patienter med lave insulinlignende vækstfaktor-I (IGF-I)-koncentrationer (< -2 standardafvigelsesscore (SDS)), som kan komme i betragtning til én test. Cut-off point for den dynamiske test skal være nøjagtigt.

4.2 Dosering og administration

Diagnose og behandling med dette lægemiddel skal indledes og overvåges af læger med tilstrækkelig erfaring inden for diagnosticering og håndtering af patienter med GHD.

Dosering

Somatropin Biopartners skal administreres subkutant ved en koncentration på 10 mg/ml.

Startdosis

Sædvanligvis 2 mg en gang ugentligt til alle patienter, bortset fra kvindelige patienter, der får oral østrogenbehandling. Disse patienter bør få 3 mg en gang ugentligt. Det kan være nødvendigt med lavere doser til ældre eller overvægtige patienter.

Køn	Startdosis
Mand	2 mg (6 IE)
Kvinde (ikke i behandling med oral østrogen)	2 mg (6 IE)
Kvinde (i behandling med oral østrogen)	3 mg (9 IE)

Dosisjustering

Indledningsvist bør patienter få deres IGF-I niveauer vurderet ved 3 til 4 ugentlige intervaller, indtil IGF-I SDS er i målområdet på -0,5 til +1,5. Prøver skal tages 4 dage efter den foregående dosis (dag 4). Det kan være nødvendigt med gentagne dosisjusteringer, afhængigt af patientens IGF-I respons. IGF-I niveauer skal håndteres som anført herunder.

IGF-I SDS	Handling for tidligere dosis	Dosisændring ad gangen
IGF-I SDS under -1	Øge	+1,5 mg (kvinde i behandling med oralt østrogen) +1,0 mg (alle andre patienter)
IGF-I SDS i området -1 til +1 og mindre end 1 SDS stigning fra baseline	Øge	+1,5 mg (kvinde i behandling med oralt østrogen) +1,0 mg (alle andre patienter)
IGF-I SDS i området -1 til +1 og mere end 1 SDS stigning fra baseline	Vedligeholde	Ingen
IGF-I SDS i området +1 til +2	Vedligeholde eller nedsætte, afhængigt af klinisk status	Ingen eller -0,5 mg (alle patienter)
IGF-I SDS over +2	Nedsætte	-0,5 mg (alle patienter)

IGF-I = insulinlignende væksthormon-I, SDS = standardafvigelsesscore.

Konvertering fra den påkrævede dosis til injektionsvolumen og hætteglasstyrke

Somatropindosis (mg)	hætteglas og solvens påkrævet til tilberedning af én dosis*	Injektionsvolumen (ml)
1	et 2-mg hætteglas rekonstitueret med 0,4 ml solvens	0,1
1,5		0,15
2		0,2

* Hvert hætteglas indeholder en overfyldning af somatropinpulver, hvilket tillader udtrækning af den nødvendige mængde somatropin efter rekonstitution (se punkt 6.6).

Hætteglas med 4 eller 7 mg somatropin er tilgængelige for andre doser.

Den effektive minimumsdosis bør anvendes. Behandlingsmålet bør være IGF-I-koncentrationer inden for -0,5 og +1,5 SDS fra alderskorrigeret middelværdi.

Mænd kan have behov for lavere doser af væksthormon end kvinder for at nå det definerede behandlingsmål. Oral administration af østrogen øger dosisbehovene hos kvinder. Der kan observeres en øget følsomhed for væksthormonet (udtrykt som en ændring i IGF-I pr. væksthormondosis) med tiden, især hos mænd. Nøjagtigheden af væksthormondosis bør derfor kontrolleres hver 6. måned.

Dosering af somatropin bør nedsættes i tilfælde af vedvarende ødem eller svær paræstesi for at undgå udviklingen af karpaltunnelsyndrom.

Dosis kan nedsættes i trin på 0,5 mg ad gangen. Hvis symptomerne, der førte til dosisreduktion, forsvinder, kan dosis vedligeholdes på det nedsatte niveau eller øges i overensstemmelse med den ovenfor beskrevne dosisjusteringsplan efter lægens vurdering. Hvis symptomet genopstår efter dosisoptrapning, bør dosis vedligeholdes på den tidligere lavere dosis.

Særlige populationer

Ældre personer

Der er begrænset erfaring med somatropin-behandling hos patienter over 60 år. Dosisbehov kan mindskes med stigende alder.

Nedsat nyre-/leverfunktion

Der foreligger ingen data for patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Pædiatrisk population

Der er ingen relevante indikationer for Somatropin Biopartners 2 mg i den pædiatriske population til langtidsbehandling af hæmmet vækst på grund af utilstrækkelig udskillelse af endogent væksthormon. Til behandling af børn og unge i alderen 2-18 år bør der anvendes hætteglas på 10 mg og 20 mg af lægemidlet.

Administration

Patienten eller omsorgspersonen skal instrueres, så det sikres, at administrationsproceduren er forstået, inden patienten kan få tilladelse til at (selv) injicere.

Somatropin Biopartners indgives subkutant en gang ugentligt. Efter rekonstitution skal injektionen indgives omgående.

Den subkutane injektion bør altid indgives på samme tidspunkt af dagen for at øge kompliance og injektionsstedet skal varieres for at undgå lipoatrofi.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1.
- Somatropin må ikke anvendes, hvis der er tegn på tumoraktivitet. Intrakranielle tumorer skal være inaktive, og antitumorbehandling skal være afsluttet, før behandling med væksthormon iværksættes. Behandlingen skal seponeres, hvis der opstår tegn på tumorvækst.
- Behandling med Somatropin må ikke påbegyndes hos patienter med akut, kritisk sygdom på grund af komplikationer efter åben hjertekirurgi eller abdominalkirurgi, multiple traumatiske ulykkesbetingede læsioner, eller patienter med akut respirationssvigt eller lignende tilstande.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Maligniteter

Patienter med tidligere maligniteter skal undersøges rutinemæssigt for progression eller recidiv.

Benign intrakraniel hypertension

I tilfælde af svær eller gentagen hovedpine, synsproblemer, kvalme og/eller opkastning anbefales det at foretage en funduskopi for papillødem. Hvis papillødem bekræftes, bør diagnosen benign intrakraniel hypertension overvejes, og, hvis relevant, bør behandlingen med væksthormon seponeres. I øjeblikket er der utilstrækkeligt grundlag til at vejlede den kliniske beslutningstagning hos patienter med færdigbehandlet intrakraniel hypertension. Hvis behandlingen med væksthormon genoptages, er det nødvendigt at foretage en nøje monitorering for symptomer på intrakraniel hypertension.

Insulinfølsomhed

Da humant væksthormon (hGH) kan forårsage en tilstand med insulinresistens og hyperglykæmi, bør patienter behandlet med dette lægemiddel monitoreres for tegn på glukoseintolerans. Hos patienter med en allerede tydelig diabetes mellitus, kan det være nødvendigt at justere den antidiabetiske behandling, når somatropin-behandlingen iværksættes. Patienter med diabetes, glukoseintolerans eller andre risikofaktorer for diabetes skal monitoreres nøje under somatropin-behandlingen.

Thyroideafunktion

Væksthormon øger den ekstrathyreoideale omdannelse af T4 til T3, som kan føre til en reduktion i serumkoncentrationen af T4 og en stigning i serumkoncentrationen af T3. Hypothyroidisme kan udvikles hos patienter med central subklinisk hypothyroidisme efter iværksættelse af behandling med væksthormon. Utilstrækkelig behandling af hypothyroidisme kan forhindre optimalt respons på somatropin.

Hos patienter med nedsat hypofysefunktion, som får thyroxinsubstitutionsbehandling, kan forøget hypofysefunktion udvikles. Thyroideafunktionen bør derfor nøje monitoreres hos alle patienter.

Binyrefunktion

Behandling med væksthormon kan lette udviklingen af binyreinsufficiens og potentielt dødelige binyrekriser hos patienter med organisk GHD eller idiopatisk nedsat hypofysefunktion. Det er derfor kritisk at vurdere udgangsværdien og stressdoser af glukokortikoider, der muligvis skal justeres, når behandling med væksthormoner iværksættes.

Voksne med GHD med debut i barndommen

Unge voksne patienter med lukkede epifyser, som tidligere er blevet behandlet som børn for GHD, bør evalueres igen for GHD med anvendelse af kriterierne for voksne patienter (se pkt. 4.1) inden start af substitutionsbehandling med doser anbefalet for voksne.

Andre forholdsregler

Dette lægemiddel er ikke indiceret til behandling af patienter med vækstforstyrrelser på grund af Prader-Willi syndrom, medmindre de også har en diagnosticeret GHD. Der er rapporteret om søvnapnø og pludseligt dødsfald efter påbegyndt væksthormonbehandling hos patienter med Prader-Willi syndrom, som havde en eller flere af følgende risikofaktorer: svær fedme, kendt øvre luftvejsobstruktion eller søvnapnø, eller uidentificeret luftvejsinfektion.

Efter en utilsigtet intramuskulær injektion kan der opstå hypoglykæmi.

Antistoffer

Nogle patienter kan udvikle antistoffer mod dette lægemiddel. Somatropin Biopartners har ført til dannelse af antistoffer hos ca. 4% af voksne patienter. Disse antistoffer har en lav bindingsevne, og der er ikke associeret nogen kliniske konsekvenser med deres dannelse.

Hjælpesoffer

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis. d.v.s. den er i det væsentlige 'natriumfri'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Øget glukokortikoidbehandling kan hæmme den væksthæmmende virkning af hGH. Patienter i samtidig glukokortikoidbehandling bør have deres dosis nøje justeret.

Væksthormon øger den ekstrathyroidale omdannelse af thyroxin (T4) til triiodothyronin (T3) og kan afsløre central hypothyroidisme. Thyroxinsubstitutionsbehandling skal derfor påbegyndes eller justeres.

Væksthormon nedsætter omdannelse af kortison til kortisol og kan afsløre tidligere, uopdaget central hypoadrenalisme eller gøre lave glukokortikoidsubstitutionsdoser ineffektive.

Hos kvinder, som tager østrogen oralt, kan det være nødvendigt at øge dosen af somatropin for at nå behandlingsmålet, se pkt. 4.2.

Patienter, som tager insulin for diabetes mellitus, bør monitoreres nøje under behandlingen med somatropin. Da hGH kan fremkalde en tilstand af insulinresistens, kan det være nødvendigt at justere insulindosen.

Administration af somatropin kan øge clearance af stoffer, som metaboliseres af cytokrom P450 isoenzymer. Clearance af stoffer, som metaboliseres af cytokrom P450 3A4 (f.eks. kønssteroide, kortikosteroide, antikonvulsiva og ciclosporin), kan øges og medføre lavere plasmaniveauer af disse stoffer. Den kliniske betydning af dette kendes ikke.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Somatropin Biopartners anbefales ikke til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af dette lægemiddel til gravide kvinder. Meget begrænsede data om eksponering for andre somatropinpræparater i den tidlige graviditet indikerede ikke nogen graviditetskomplikationer. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt 5.3).

Under en normal graviditet falder niveauerne af hypofysevæksthormon markant efter 20 ugers gestation og bliver næsten helt erstattet af placentavæksthormon efter 30 uger. I lyset af dette er det usandsynligt, at fortsat substitutionsbehandling med somatropin ville være nødvendigt hos kvinder med væksthormonmangel i graviditetens 3. semester. Somatropin Biopartners anbefales ikke under graviditeten.

Amning

Der er ikke udført kliniske studier med Somatropin Biopartners hos ammende kvinder. Det er ukendt, om somatropin/metabolitter udskilles i human mælk. Absorption af intakt protein gennem spædbarnets mavetarmkanal er dog usandsynlig. Der skal udvises forsigtighed, når dette lægemiddel administreres til ammende kvinder.

Fertilitet

Dyreforsøg med andre somatropinpræparater har påvist bivirkninger, men de foreliggende prækliniske data anses for at være utilstrækkelige til at drage faste konklusioner om anvendelse hos mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Virking på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Somatropin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Kliniske forsøg inkluderede ca. 530 patienter behandlet med Somatropin Biopartners. Når bivirkninger opstod, var de forbigående og sværhedsgraden var generelt mild til moderat. Sikkerhedsprofilen for Somatropin Biopartners er generelt overensstemmende med den velkendte sikkerhedsprofil for daglige væksthormonbehandlinger. De mest almindelige bivirkninger var reaktioner på injektionsstedet, perifert ødem, hovedpine, myalgi, artralgi, paræstesi, hypothyroidisme og nedsat frit thyroxin.

Liste over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er observeret under behandling med Somatropin Biopartners i et 6-måneders kontrolleret klinisk studie med 151 voksne patienter med GHD med debut i voksenalderen eller barndommen og i et 6-måneders forlængelsesstudie. Yderligere rapporteret baseret på offentliggjort information om daglige væksthormonbehandlinger er anført med stjernemarkering.

Hyppigheden af bivirkningerne herunder er angivet efter følgende regler: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

Infektioner og parasitære sygdomme

Almindelig: Herpes simplex

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)

Almindelig: Progression af neoplasmer (1 tilfælde med progression af neoplasmer hos en kvindelig patient med neurofibromatose og strålebehandling i anamnesen), acrochordon, kraniofaryngiom

Blod og lymfesystem

Almindelig: Nedsat eller øget antal hvide blodlegemer, øget glykosyleret hæmoglobin, nedsat hæmoglobin

Immunsystemet

Almindelig: Dannelse af antistoffer mod væksthormonet

Det endokrine system

Almindelig: Binyreinsufficiens, nedsat frit thyroxin, nedsat frit triiodothyronin, øget TSH i blodet, hypothyroidisme*

Metabolisme og ernæring

Meget almindelig: Mild hyperglykæmi*

Almindelig: Nedsat glukosetolerans, hyperlipidæmi, øget insulin i blodet, øget kolesterol i blodet, nedsat natrium i blodet, øgede triglycerider i blodet, øget glukose i blodet, øget eller nedsat HDL, øget LDL

Ikke kendt: Insulinresistens*

Psyriske forstyrrelser

Almindelig: Insomni

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Almindelig: Paræstesi, hypæstesi, karpaltunnelsyndrom, svimmelhed, somnolens

Sjælden: Benign intrakraniel hypertension*

Øjne

Almindelig: Conjunctivitis, nedsat syn

Øre og labyrint

Almindelig: Vertigo

Hjerte

Almindelig: Takykardi, unormal/uregelmæssig hjertefrekvens

Vaskulære sygdomme

Almindelig: Hypertension, højt blodtryk

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: Epistaxis

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Kvalme

Lever og galdeveje

Almindelig: Hyperbilirubinæmi, cholecystitis, unormal leverprøve

Hud og subkutane væv

Almindelig: Ansigtshævelse, acne, allergisk dermatitis, hyperhidrose, urticaria, udslæt

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Rygsmerter, smerter i ekstremiteter, artralgi, skuldersmerter, muskuloskeletal stivhed, knoglesmerter, muskelsvækkelse, tunghedsfornemmelse, tendonitis, hævelse af led, arthritis, muskuloskeletale smerter, myalgi*

Nyre og urinveje

Almindelig: Hæmaturi, øget urinsyre i blodet, øget kreatinin i blodet

Det reproduktive system og mammae

Almindelig: Ømme brystvorter

Ikke almindelig: Gynækomasti*

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Perifert ødem, ødem (lokalt og generaliseret)*

Almindelig: Træthed, smerter, asteni, ansigtsødem, lokal hævelse, ødem, tørst, utilpashed, brystsmertter, øget vægt, smerte på injektionsstedet

Undersøgelser

Almindelig: Øget fosfor i blodet, nedsat eller øget IGF

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunogenicitet

Nogle patienter kan udvikle antistoffer mod rhGH. Somatropin Biopartners har ført til dannelse af antistoffer hos ca. 4% af voksne patienter. Disse antistoffer har en lav bindingsevne, og der er ikke associeret nogen kliniske konsekvenser med deres dannelse.

Med hensyn til antistoffer mod værtcelleproteiner blev der fundet lave anti-S.cerevisiae protein antistoftiters hos nogle patienter, der blev behandlet med dette lægemiddel. Det er usandsynligt, at dannelsen af sådanne antistoffer med lav bindingsevne har nogen klinisk relevans.

Maligniteter/tumorer

Tilfælde af recidiv af maligne og benigne tumorer, de-novo og sekundære tumorer er rapporteret i et tidsmæssigt forhold med somatropin-behandling.

Pædiatrisk population

Bortset fra reaktioner på injektionsstedet og dannelsen af antistoffer mod rhGH, som blev rapporteret hyppigere hos børn end hos voksne, er sikkerhedsprofilen for Somatropin Biopartners den samme for børn og voksne.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Akut overdosering kan føre til først hypoglykæmi og derefter hyperglykæmi. Topniveauer af væksthormonet kan forventes ca. 15 timer efter injektionen på grund af dette lægemiddels depotkarakteristika, se pkt. 5.2. Langvarig overdosering kan resultere i tegn og symptomer på gigantisme og/eller akromegali i overensstemmelse med den kendte virkning af overskud af hGH.

Behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Der findes ingen kendt antidot mod overdosering med somatropin. Det anbefales at overvåge thyroideafunktionen efter overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hypofyse- og hypothalamus-hormoner og analoger, somatropin og agonister, ATC-kode: H01AC01

Somatropin i dette lægemiddel er et polypeptidhormon af rekombinant DNA-oprindelse. Det har 191 aminosyrerester og en molekylvægt på 22.125 dalton. Det aktive stofs aminosyresekvens er identisk med hGH af hypofysær oprindelse. Somatropin i dette lægemiddel syntetiseres i gærceller (*Saccharomyces cerevisiae*).

Virkningsmekanisme

Somatropins biologiske effekt svarer til hGH af hypofysær oprindelse.

Somatropin fremmer cellernes proteinsyntese og nitrogenretention. Somatropins mest fremherskende effekt hos børn er, at det stimulerer de lange knoglers vækstplader.

Farmakodynamisk virkning

Somatropin stimulerer lipidmetabolismen, øger fedtsyrer i plasma og HDL-kolesteroler og reducerer det totale plasmakolesterol.

Somatropin-behandling har en gavnlig virkning på kroppens sammensætning hos patienter med GHD, fordi fedtdepoterne reduceres, og muskelmassen øges. Langvarig behandling af patienter med væksthormonmangel øger knoglemineraldensiteten.

Somatropin kan forårsage insulinresistens. Store doser somatropin kan hæmme glukosetolerancen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerhed og virkning hos voksne med GHD blev vurderet i et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, parallelgruppe, multicenter, fase III-studie. Dette pivotale fase III-studie bestod af 151 voksne patienter med GHD med debut i voksenalderen eller i barndommen og varede 6 måneder. Efter 6 måneders ugentlig behandling med Somatropin Biopartners var der en statistisk signifikant reduktion på 1,6 kg i fedtmassen i Somatropin Biopartners gruppen sammenlignet med placebogruppen. En tilsvarende forbedring blev observeret for de sekundære virkningsendepunkter, nemlig en stigning i muskelmasse, serum IGF-I og IGF-I SDS. Virkningen blev opretholdt under hele opfølgningsperioden på 6 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter gentagen ugentlig subkutan administration af en middeldosis på 4,4 mg somatropin i depotform til voksne med GHD var $C_{\max}$ og $t_{\max}$ for plasma-hGH hhv. ca. 4,5 ng/ml og 15 t. Den tilsyneladende terminale halveringstid var ca. 16,8 t hos voksne, hvilket sandsynligvis skyldes langsom absorption fra injektionsstedet.

$t_{\max}$ var senere og halveringstiden længere efter administration af Somatropin Biopartners, end når produkter til øjeblikkelig frigivelse tidligere blev administreret en gang dagligt til de samme patienter, hvilket skyldes hGHs langsomme og mere langvarige frigivelse fra injektionsstedet med Somatropin Biopartners.

Fordeling

Der er ikke observeret akkumulering af hGH efter flere doser af dette lægemiddel.

Biotransformation / Elimination

Den metaboliske skæbne for hGH involverer klassisk proteinkatabolisme i både lever og nyre.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske farmakokinetiske og farmakodynamiske studier hos hunde og unge aber viste, at Somatropin Biopartners frigav rekombinant hGH over længere tid og øgede serum IGF-I i en længere periode op til 5-6 dage.

Prækliniske data viste ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Dyreforsøg med dette lægemiddel er utilstrækkelige til fuldt ud at vurdere potentialet for reproduktionstoksicitet. Baseret på dyreforsøg om reproduktionstoksicitet med andre somatropin-holdige lægemidler er der ingen tegn på øget risiko for bivirkninger for embryoet eller fostret. Doser over human-terapeutiske doser har påvist bivirkninger på den reproduktive funktion hos

han- og hunrotter og hanhunde, muligvis gennem forstyrrelse af hormonreguleringen. Der blev ikke observeret bivirkninger hos kaniner og aber.

Der er ikke udført langtidsstudier af carcinogenicitet med Somatropin Biopartners. Der er ingen specifikke studier, der omhandler lokal tolerance hos dyr efter subkutan injektion, men data fra studier af toksicitet efter gentagne doser viste hævelse og inflammatorisk infiltrat på injektionsstederne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver:

Natriumhyaluronat

Æg-phospholipider

Natriumdihydrogenphosphat, vandfri

Dinatriumphosphat, vandfri.

Solvens:

Mellemkædede triglycerider.

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Efter rekonstitution: Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes omgående.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulver: Hætteglas (type I-glas) lukket med en prop (butylgummi) og et gult flip-off låg (aluminium og plastik).

Solvens: Hætteglas (Type I-glas) lukket med en prop (butylgummi) og et flip-off låg (aluminium og plastik).

Hvert hætteglas med pulver giver 2 mg somatropin; hvert hætteglas med solvens indeholder 1,5 ml væske.

Pakningsstørrelse: 4 hætteglas med pulver og 4 hætteglas med solvens.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Rekonstitution

Somatropin Biopartners 2 mg skal rekonstitueres med 0,4 ml solvens.

Suspensionen skal fremstå ensartet og hvid.

Hætteglasset indeholder en overfyldning af somatropin pulver, hvilket tillader udtrækning af op til 2 mg (0,2 ml suspension) somatropin efter rekonstitution.

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Rekonstitution og fortynding skal foretages med aseptiske teknikker for at sikre, at den tilberedte suspension er steril. Hætteglasset med solvens skal opvarmes til stuetemperatur, og hætteglasset med pulver skal bankes let og rystes for at sikre, at pulveret bevæger sig frit. Efter fjernelse af de beskyttende låg fra toppen af begge hætteglas skal gummipropperne rengøres med en spritserviet. En 1 ml gradueret sprøjte med en kanyle på 19 Gauge eller bredere skal anvendes til at trække solvensen ud af hætteglasset. Sprøjten skal fyldes med en luftmængde, der er lig med den nødvendige mængde solvens til injektionsvæske og luften, der injiceres ind i hætteglasset med solvens, for at gøre det lettere at trække solvensen ud. Hætteglasset skal vendes på hovedet med sprøjten i, og kanylespiden skal anbringes i solvensen. Bank let på sprøjten for at fjerne eventuelle bobler. Stempleet skal trykkes forsigtigt op, indtil alle bobler er fjernet fra sprøjten og kanylen. Sprøjten skal fyldes med den korrekte mængde solvens til injektionsvæske som angivet ovenfor, og sprøjtekanylen skal trækkes ud af hætteglasset derefter. Eventuel resterende solvens må ikke anvendes til en ny tilberedning.

Kanylen holdes mod hætteglassets inderste væg og hele indholdet af sprøjten skal injiceres i hætteglasset med pulveret. Hætteglasset skal svinges kraftigt rundt uden at røre ved gummitoppen, indtil hele indholdet er fuldstændig blandet. Dette tager sædvanligvis ca. 60 sekunder, men kan tage op til 90 sekunder. Denne svingende bevægelse bør kun stoppes, når suspensionen ser ensartet ud og er hvid, og alt pulveret i bunden er opløst. Efter rekonstitution skal lægemidlet anvendes omgående, inden suspensionen bundfælder sig. Hvis suspensionen ikke anvendes omgående, skal den rekonstitueres igen ved at svinge hætteglasset umiddelbart før injektion. Den rette mængde skal trækkes ud med en steril sprøjte gennem en steril kanyle på 26 gauge. Hætteglasset skal vendes på hovedet med sprøjten i, og kanylespiden skal anbringes i suspensionen, som dernæst trækkes langsomt ud. Bank let på sprøjten for at fjerne små luftbobler. Pulveret skal være ensartet suspenderet i injektionen før administration. Sprøjten skal holdes opret, og der trykkes let på stemplet, indtil en lille dråbe suspension kommer til syne for enden af kanylen. Injektionsstedet skal rengøres med en spritserviet, og suspensionen injiceres i løbet af 5 sekunder.

Der gives detaljeret information om administration af dette lægemiddel i punkt 3 i indlægssedlen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland
Tlf. +49 (0) 7121 948 7756
Fax. +49 (0) 7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/849/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 05. august 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Somatropin Biopartners 4 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas giver 4 mg somatropin* (svarende til 12 IE)

Efter rekonstitution indeholder 0,4 ml suspension 4 mg somatropin (10 mg/ml).

*produceret i *Saccharomyces cerevisiae* ved rekombinant DNA-teknologi

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension.

Hvidt eller næsten hvidt pulver. Solvensen er en klar, olieholdig væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Somatropin Biopartners er indiceret til substitutionsbehandling for endogent væksthormon hos voksne med væksthormonmangel (GHD) med debut i barndommen eller i voksenalderen.

Debut i voksenalderen: Patienter med GHD i voksenalderen defineres som patienter med kendt hypothalamisk-hypofysær patologi og mindst en yderligere kendt mangel på et hypofysehormon, som ikke er prolactin. Disse patienter bør have foretaget en enkelt dynamisk test for at diagnosticere eller udelukke GHD.

Debut i barndommen: Hos patienter med isoleret GHD med debut i barndommen (ingen tegn på hypothalamisk-hypofysær sygdom eller kranial bestråling), bør to dynamiske tests anbefales, undtagen hos patienter med lave insulinlignende væksthormon-I (IGF-I)-koncentrationer (< -2 standardafvigelsesscore (SDS)), som kan komme i betragtning til én test. Cut-off point for den dynamiske test skal være nøjagtigt.

4.2 Dosering og administration

Diagnose og behandling med dette lægemiddel skal indledes og overvåges af læger med tilstrækkelig erfaring inden for diagnosticering og håndtering af patienter med GHD.

Dosering

Somatropin Biopartners skal administreres subkutant ved en koncentration på 10 mg/ml.

Startdosis

Sædvanligvis 2 mg en gang ugentligt til alle patienter, bortset fra kvindelige patienter, der får oral østrogenbehandling. Disse patienter bør få 3 mg en gang ugentligt. Det kan være nødvendigt med lavere doser til ældre eller overvægtige patienter.

Køn	Startdosis
Mand	2 mg (6 IE)
Kvinde (ikke i behandling med oral østrogen)	2 mg (6 IE)
Kvinde (i behandling med oral østrogen)	3 mg (9 IE)

Dosisjustering

Indledningsvist bør patienter få deres IGF-I niveauer vurderet ved 3 til 4 ugentlige intervaller, indtil IGF-I SDS er i målområdet på -0,5 til +1,5. Prøver skal tages 4 dage efter den foregående dosis (dag 4). Det kan være nødvendigt med gentagne dosisjusteringer, afhængigt af patientens IGF-I respons. IGF-I niveauer skal håndteres som anført herunder.

IGF-I SDS	Handling for tidligere dosis	Dosisændring ad gangen
IGF-I SDS under -1	Øge	+1,5 mg (kvinde i behandling med oralt østrogen) +1,0 mg (alle andre patienter)
IGF-I SDS i området -1 til +1 og mindre end 1 SDS stigning fra baseline	Øge	+1,5 mg (kvinde i behandling med oralt østrogen) +1,0 mg (alle andre patienter)
IGF-I SDS i området -1 til +1 og mere end 1 SDS stigning fra baseline	Vedligeholde	Ingen
IGF-I SDS i området +1 til +2	Vedligeholde eller nedsætte, afhængigt af klinisk status	Ingen eller -0,5 mg (alle patienter)
IGF-I SDS over +2	Nedsætte	-0,5 mg (alle patienter)

IGF-I = insulinlignende væksthormon-I, SDS = standardafvigelsesscore.

Konvertering fra den påkrævede dosis til injektionsvolumen og hætteglasstyrke

Somatropindosis (mg)	hætteglas og solvens påkrævet til tilberedning af én dosis*	Injektionsvolumen (ml)
2,5	et 4-mg hætteglas rekonstitueret med 0,6 ml solvens	0,25
3		0,3
3,5		0,35
4		0,4

* Hvert hætteglas indeholder en overfyldning af somatropinpulver, hvilket tillader udtrækning af den nødvendige mængde somatropin efter rekonstitution (se punkt 6.6).

Hætteglas med 2 eller 7 mg somatropin er tilgængelige for andre doser.

Den effektive minimumsdosis bør anvendes. Behandlingsmålet bør være IGF-I-koncentrationer inden for -0,5 og +1,5 SDS fra alderskorrigeret middelværdi.

Mænd kan have behov for lavere doser af væksthormon end kvinder for at nå det definerede behandlingsmål. Oral administration af østrogen øger dosisbehovene hos kvinder. Der kan observeres

en øget følsomhed for væksthormonet (udtrykt som en ændring i IGF-I pr. væksthormondosis) med tiden, især hos mænd. Nøjagtigheden af væksthormondosis bør derfor kontrolleres hver 6. måned.

Dosering af somatropin bør nedsættes i tilfælde af vedvarende ødem eller svær paræstesi for at undgå udviklingen af karpaltunnelsyndrom.

Dosis kan nedsættes i trin på 0,5 mg ad gangen. Hvis symptomerne, der førte til dosisreduktion, forsvinder, kan dosis vedligeholdes på det nedsatte niveau eller øges i overensstemmelse med den ovenfor beskrevne dosisjusteringsplan efter lægens vurdering. Hvis symptomet genopstår efter dosisoptrapning, bør dosis vedligeholdes på den tidligere lavere dosis.

Særlige populationer

Ældre personer

Der er begrænset erfaring med somatropin-behandling hos patienter over 60 år. Dosisbehov kan mindskes med stigende alder.

Nedsat nyre-/leverfunktion

Der foreligger ingen data for patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Pædiatrisk population

Der er ingen relevante indikationer for Somatropin Biopartners 4 mg i den pædiatriske population til langtidsbehandling af hæmmet vækst på grund af utilstrækkelig udskillelse af endogent væksthormon. Til behandling af børn og unge i alderen 2-18 år bør der anvendes hætteglas på 10 mg og 20 mg af lægemidlet.

Administration

Patienten eller omsorgspersonen skal instrueres, så det sikres, at administrationsproceduren er forstået, inden patienten kan få tilladelse til at (selv) injicere.

Somatropin Biopartners indgives subkutan en gang ugentligt. Efter rekonstitution skal injektionen indgives omgående.

Den subkutane injektion bør altid indgives på samme tidspunkt af dagen for at øge kompliance og injektionsstedet skal varieres for at undgå lipoatrofi.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1.
- Somatropin må ikke anvendes, hvis der er tegn på tumoraktivitet. Intrakranielle tumorer skal være inaktive, og antitumorbehandling skal være afsluttet, før behandling med væksthormon iværksættes. Behandlingen skal seponeres, hvis der opstår tegn på tumorvækst.
- Behandling med Somatropin må ikke påbegyndes hos patienter med akut, kritisk sygdom på grund af komplikationer efter åben hjertekirurgi eller abdominalkirurgi, multiple traumatiske ulykkesbetingede læsioner, eller patienter med akut respirationssvigt eller lignende tilstande.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Maligniteter

Patienter med tidligere maligniteter skal undersøges rutinemæssigt for progression eller recidiv.

Benign intrakraniel hypertension

I tilfælde af svær eller gentagen hovedpine, synsproblemer, kvalme og/eller opkastning anbefales det at foretage en funduskopi for papillødem. Hvis papillødem bekræftes, bør diagnosen benign intrakraniel hypertension overvejes, og, hvis relevant, bør behandlingen med væksthormon seponeres. I øjeblikket er der utilstrækkeligt grundlag til at vejlede den kliniske beslutningstagning hos patienter med færdigbehandlet intrakraniel hypertension. Hvis behandlingen med væksthormon genoptages, er det nødvendigt at foretage en nøje monitorering for symptomer på intrakraniel hypertension.

Insulinfølsomhed

Da humant væksthormon (hGH) kan forårsage en tilstand med insulinresistens og hyperglykæmi, bør patienter behandlet med dette lægemiddel monitoreres for tegn på glukoseintolerans. Hos patienter med en allerede tydelig diabetes mellitus, kan det være nødvendigt at justere den antidiabetiske behandling, når somatropin-behandlingen iværksættes. Patienter med diabetes, glukoseintolerans eller andre risikofaktorer for diabetes skal monitoreres nøje under somatropin-behandlingen.

Thyroideafunktion

Væksthormon øger den ekstrathyreoideale omdannelse af T4 til T3, som kan føre til en reduktion i serumkoncentrationen af T4 og en stigning i serumkoncentrationen af T3. Hypothyroidisme kan udvikles hos patienter med central subklinisk hypothyroidisme efter iværksættelse af behandling med væksthormon. Utilstrækkelig behandling af hypothyroidisme kan forhindre optimalt respons på somatropin.

Hos patienter med nedsat hypofysefunktion, som får thyroxinsubstitutionsbehandling, kan forøget hypofysefunktion udvikles. Thyroideafunktionen bør derfor nøje monitoreres hos alle patienter.

Binyrefunktion

Behandling med væksthormon kan lette udviklingen af binyreinsufficiens og potentielt dødelige binyrekriser hos patienter med organisk GHD eller idiopatisk nedsat hypofysefunktion. Det er derfor kritisk at vurdere udgangsværdien og stressdoser af glukokortikoider, der muligvis skal justeres, når behandling med væksthormoner iværksættes.

Voksne med GHD med debut i barndommen

Unge voksne patienter med lukkede epifyser, som tidligere er blevet behandlet som børn for GHD, bør evalueres igen for GHD med anvendelse af kriterierne for voksne patienter (se pkt. 4.1) inden start af substitutionsbehandling med doser anbefalet for voksne.

Andre forholdsregler

Dette lægemiddel er ikke indiceret til behandling af patienter med vækstforstyrrelser på grund af Prader-Willi syndrom, medmindre de også har en diagnosticeret GHD. Der er rapporteret om søvnapnø og pludseligt dødsfald efter påbegyndt væksthormonbehandling hos patienter med Prader-Willi syndrom, som havde en eller flere af følgende risikofaktorer: svær fedme, kendt øvre luftvejsobstruktion eller søvnapnø, eller uidentificeret luftvejsinfektion.

Efter en utilsigtet intramuskulær injektion kan der opstå hypoglykæmi.

Antistoffer

Nogle patienter kan udvikle antistoffer mod dette lægemiddel. Somatropin Biopartners har ført til dannelse af antistoffer hos ca. 4% af voksne patienter. Disse antistoffer har en lav bindingsevne, og der er ikke associeret nogen kliniske konsekvenser med deres dannelse.

Hjælpesoffer

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis. d.v.s. den er i det væsentlige 'natriumfri'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Øget glukokortikoidbehandling kan hæmme den væksthæmmende virkning af hGH. Patienter i samtidig glukokortikoidbehandling bør have deres dosis nøje justeret.

Væksthormon øger den ekstrathyroidale omdannelse af thyroxin (T4) til triiodothyronin (T3) og kan afsløre central hypothyroidisme. Thyroxinsubstitutionsbehandling skal derfor påbegyndes eller justeres.

Væksthormon nedsætter omdannelse af kortison til kortisol og kan afsløre tidligere, uopdaget central hypoadrenalisme eller gøre lave glukokortikoidsubstitutionsdoser ineffektive.

Hos kvinder, som tager østrogen oralt, kan det være nødvendigt at øge dosen af somatropin for at nå behandlingsmålet, se pkt. 4.2.

Patienter, som tager insulin for diabetes mellitus, bør monitoreres nøje under behandlingen med somatropin. Da hGH kan fremkalde en tilstand af insulinresistens, kan det være nødvendigt at justere insulindosen.

Administration af somatropin kan øge clearance af stoffer, som metaboliseres af cytokrom P450 isoenzymer. Clearance af stoffer, som metaboliseres af cytokrom P450 3A4 (f.eks. kønssteroide, kortikosteroide, antikonvulsiva og ciclosporin), kan øges og medføre lavere plasmaniveauer af disse stoffer. Den kliniske betydning af dette kendes ikke.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Somatropin Biopartners anbefales ikke til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af dette lægemiddel til gravide kvinder. Meget begrænsede data om eksponering for andre somatropinpræparater i den tidlige graviditet indikerede ikke nogen graviditetskomplikationer. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt 5.3).

Under en normal graviditet falder niveauerne af hypofysevæksthormon markant efter 20 ugers gestation og bliver næsten helt erstattet af placentavæksthormon efter 30 uger. I lyset af dette er det usandsynligt, at fortsat substitutionsbehandling med somatropin ville være nødvendigt hos kvinder med væksthormonmangel i graviditetens 3. semester. Somatropin Biopartners anbefales ikke under graviditeten.

Amning

Der er ikke udført kliniske studier med Somatropin Biopartners hos ammende kvinder. Det er ukendt, om somatropin/metabolitter udskilles i human mælk. Absorption af intakt protein gennem spædbarnets mavetarmkanal er dog usandsynlig. Der skal udvises forsigtighed, når dette lægemiddel administreres til ammende kvinder.

Fertilitet

Dyreforsøg med andre somatropinpræparater har påvist bivirkninger, men de foreliggende prækliniske data anses for at være utilstrækkelige til at drage faste konklusioner om anvendelse hos mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Virking på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Somatropin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Kliniske forsøg inkluderede ca. 530 patienter behandlet med Somatropin Biopartners. Når bivirkninger opstod, var de forbigående og sværhedsgraden var generelt mild til moderat. Sikkerhedsprofilen for Somatropin Biopartners er generelt overensstemmende med den velkendte sikkerhedsprofil for daglige væksthormonbehandlinger. De mest almindelige bivirkninger var reaktioner på injektionsstedet, perifert ødem, hovedpine, myalgi, artralgi, paræstesi, hypothyroidisme og nedsat frit thyroxin.

Liste over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er observeret under behandling med Somatropin Biopartners i et 6-måneders kontrolleret klinisk studie med 151 voksne patienter med GHD med debut i voksenalderen eller barndommen og i et 6-måneders forlængelsesstudie. Yderligere rapporteret baseret på offentliggjort information om daglige væksthormonbehandlinger er anført med stjernemarkering.

Hyppigheden af bivirkningerne herunder er angivet efter følgende regler: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

Infektioner og parasitære sygdomme

Almindelig: Herpes simplex

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)

Almindelig: Progression af neoplasmer (1 tilfælde med progression af neoplasmer hos en kvindelig patient med neurofibromatose og strålebehandling i anamnesen), acrochordon, kraniofaryngiom

Blod og lymfesystem

Almindelig: Nedsat eller øget antal hvide blodlegemer, øget glykosyleret hæmoglobin, nedsat hæmoglobin

Immunsystemet

Almindelig: Dannelse af antistoffer mod væksthormonet

Det endokrine system

Almindelig: Binyreinsufficiens, nedsat frit thyroxin, nedsat frit triiodothyronin, øget TSH i blodet, hypothyroidisme*

Metabolisme og ernæring

Meget almindelig: Mild hyperglykæmi*

Almindelig: Nedsat glukosetolerans, hyperlipidæmi, øget insulin i blodet, øget kolesterol i blodet, nedsat natrium i blodet, øgede triglycerider i blodet, øget glukose i blodet, øget eller nedsat HDL, øget LDL

Ikke kendt: Insulinresistens*

Psyriske forstyrrelser

Almindelig: Insomni

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Almindelig: Paræstesi, hypæstesi, karpaltunnelsyndrom, svimmelhed, somnolens

Sjælden: Benign intrakraniell hypertension*

Øjne

Almindelig: Conjunctivitis, nedsat syn

Øre og labyrint

Almindelig: Vertigo

Hjerte

Almindelig: Takykardi, unormal/uregelmæssig hjertefrekvens

Vaskulære sygdomme

Almindelig: Hypertension, højt blodtryk

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: Epistaxis

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Kvalme

Lever og galdeveje

Almindelig: Hyperbilirubinæmi, cholecystitis, unormal leverprøve

Hud og subkutane væv

Almindelig: Ansigtshævelse, acne, allergisk dermatitis, hyperhidrose, urticaria, udslæt

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Rygsmerter, smerter i ekstremiteter, artralgi, skuldersmerter, muskuloskeletal stivhed, knoglesmerter, muskelsvækkelse, tunghedsfornemmelse, tendonitis, hævelse af led, arthritis, muskuloskeletale smerter, myalgi*

Nyre og urinveje

Almindelig: Hæmaturi, øget urinsyre i blodet, øget kreatinin i blodet

Det reproduktive system og mammae

Almindelig: Ømme brystvorter

Ikke almindelig: Gynækomasti*

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Perifert ødem, ødem (lokalt og generaliseret)*

Almindelig: Træthed, smerter, asteni, ansigtsødem, lokal hævelse, ødem, tørst, utilpashed, brystsmertter, øget vægt, smerte på injektionsstedet

Undersøgelser

Almindelig: Øget fosfor i blodet, nedsat eller øget IGF

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunogenicitet

Nogle patienter kan udvikle antistoffer mod rhGH. Somatropin Biopartners har ført til dannelse af antistoffer hos ca. 4% af voksne patienter. Disse antistoffer har en lav bindingsevne, og der er ikke associeret nogen kliniske konsekvenser med deres dannelse.

Med hensyn til antistoffer mod værtcelleproteiner blev der fundet lave anti-*S.cerevisiae* protein antistoftiters hos nogle patienter, der blev behandlet med dette lægemiddel. Det er usandsynligt, at dannelsen af sådanne antistoffer med lav bindingsevne har nogen klinisk relevans.

Maligniteter/tumorer

Tilfælde af recidiv af maligne og benigne tumorer, de-novo og sekundære tumorer er rapporteret i et tidsmæssigt forhold med somatropin-behandling.

Pædiatrisk population

Bortset fra reaktioner på injektionsstedet og dannelsen af antistoffer mod rhGH, som blev rapporteret hyppigere hos børn end hos voksne, er sikkerhedsprofilen for Somatropin Biopartners den samme for børn og voksne.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Akut overdosering kan føre til først hypoglykæmi og derefter hyperglykæmi. Topniveauer af væksthormonet kan forventes ca. 15 timer efter injektionen på grund af dette lægemiddels depotkarakteristika, se pkt. 5.2. Langvarig overdosering kan resultere i tegn og symptomer på gigantisme og/eller akromegali i overensstemmelse med den kendte virkning af overskud af hGH.

Behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Der findes ingen kendt antidot mod overdosering med somatropin. Det anbefales at overvåge thyroideafunktionen efter overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hypofyse- og hypothalamus-hormoner og analoger, somatropin og agonister, ATC-kode: H01AC01

Somatropin i dette lægemiddel er et polypeptidhormon af rekombinant DNA-oprindelse. Det har 191 aminosyrerester og en molekylvægt på 22.125 dalton. Det aktive stofs aminosyresekvens er identisk med hGH af hypofysær oprindelse. Somatropin i dette lægemiddel syntetiseres i gærceller (*Saccharomyces cerevisiae*).

Virkningsmekanisme

Somatropins biologiske effekt svarer til hGH af hypofysær oprindelse.

Somatropin fremmer cellernes proteinsyntese og nitrogenretention. Somatropins mest fremherskende effekt hos børn er, at det stimulerer de lange knoglers vækstplader.

Farmakodynamisk virkning

Somatropin stimulerer lipidmetabolismen, øger fedtsyrer i plasma og HDL-kolesteroler og reducerer det totale plasmakolesterol.

Somatropin-behandling har en gavnlig virkning på kroppens sammensætning hos patienter med GHD, fordi fedtdepoterne reduceres, og muskelmassen øges. Langvarig behandling af patienter med væksthormonmangel øger knoglemineraldensiteten.

Somatropin kan forårsage insulinresistens. Store doser somatropin kan hæmme glukosetolerancen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerhed og virkning hos voksne med GHD blev vurderet i et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, parallelgruppe, multicenter, fase III-studie. Dette pivotale fase III-studie bestod af 151 voksne patienter med GHD med debut i voksenalderen eller i barndommen og varede 6 måneder. Efter 6 måneders ugentlig behandling med Somatropin Biopartners var der en statistisk signifikant reduktion på 1,6 kg i fedtmassen i Somatropin Biopartners gruppen sammenlignet med placebogruppen. En tilsvarende forbedring blev observeret for de sekundære virkningsendepunkter, nemlig en stigning i muskelmasse, serum IGF-I og IGF-I SDS. Virkningen blev opretholdt under hele opfølgningsperioden på 6 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter gentagen ugentlig subkutan administration af en middeldosis på 4,4 mg somatropin i depotform til voksne med GHD var $C_{\max}$ og $t_{\max}$ for plasma-hGH hhv. ca. 4,5 ng/ml og 15 t. Den tilsyneladende terminale halveringstid var ca. 16,8 t hos voksne, hvilket sandsynligvis skyldes langsom absorption fra injektionsstedet.

$t_{\max}$ var senere og halveringstiden længere efter administration af Somatropin Biopartners, end når produkter til øjeblikkelig frigivelse tidligere blev administreret en gang dagligt til de samme patienter, hvilket skyldes hGHs langsomme og mere langvarige frigivelse fra injektionsstedet med Somatropin Biopartners.

Fordeling

Der er ikke observeret akkumulering af hGH efter flere doser af dette lægemiddel.

Biotransformation / Elimination

Den metaboliske skæbne for hGH involverer klassisk proteinkatabolisme i både lever og nyre.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske farmakokinetiske og farmakodynamiske studier hos hunde og unge aber viste, at Somatropin Biopartners frigav rekombinant hGH over længere tid og øgede serum IGF-I i en længere periode op til 5-6 dage.

Prækliniske data viste ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Dyreforsøg med dette lægemiddel er utilstrækkelige til fuldt ud at vurdere potentialet for reproduktionstoksicitet. Baseret på dyreforsøg om reproduktionstoksicitet med andre somatropin-holdige lægemidler er der ingen tegn på øget risiko for bivirkninger for embryoet eller fostret. Doser over human-terapeutiske doser har påvist bivirkninger på den reproduktive funktion hos

han- og hunrotter og hanhunde, muligvis gennem forstyrrelse af hormonreguleringen. Der blev ikke observeret bivirkninger hos kaniner og aber.

Der er ikke udført langtidsstudier af carcinogenicitet med Somatropin Biopartners. Der er ingen specifikke studier, der omhandler lokal tolerance hos dyr efter subkutan injektion, men data fra studier af toksicitet efter gentagne doser viste hævelse og inflammatorisk infiltrat på injektionsstederne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver:

Natriumhyaluronat

Æg-phospholipider

Natriumdihydrogenphosphat, vandfri

Dinatriumphosphat, vandfri.

Solvens:

Mellemkædede triglycerider.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Efter rekonstitution: Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes omgående.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulver: Hætteglas (Type I-glas) lukket med en prop (butylgummi) og et lyserødt flip-off låg (aluminium og plastik).

Solvens: Hætteglas (Type I-glas) lukket med en prop (butylgummi) og et flip-off låg (aluminium og plastik).

Hver hætteglas med pulver giver 4 mg somatropin; hvert hætteglas med solvens indeholder 1,5 ml væske.

Pakningsstørrelse: 4 hætteglas med pulver og 4 hætteglas med solvens.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Rekonstitution

Somatropin Biopartners 4 mg skal rekonstitueres med 0,6 ml solvens.

Suspensionen skal fremstå ensartet og hvid.

Hætteglasset indeholder en overfyldning af somatropin pulver, hvilket tillader udtrækning af op til 4 mg (0,4 ml suspension) somatropin efter rekonstitution.

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Rekonstitution og fortynding skal foretages med aseptiske teknikker for at sikre, at den tilberedte suspension er steril. Hætteglasset med solvens skal opvarmes til stuetemperatur, og hætteglasset med pulver skal bankes let og rystes for at sikre, at pulveret bevæger sig frit. Efter fjernelse af de beskyttende låg fra toppen af begge hætteglas skal gummipropperne rengøres med en spritserviet. En 1 ml gradueret sprøjte med en kanyle på 19 Gauge eller bredere skal anvendes til at trække solvensen ud af hætteglasset. Sprøjten skal fyldes med en luftmængde, der er lig med den nødvendige mængde solvens til injektionsvæske og luften, der injiceres ind i hætteglasset med solvens, for at gøre det lettere at trække solvensen ud. Hætteglasset skal vendes på hovedet med sprøjten i, og kanylespiden skal anbringes i solvensen. Bank let på sprøjten for at fjerne eventuelle bobler. Stemplet skal trykkes forsigtigt op, indtil alle bobler er fjernet fra sprøjten og kanylen. Sprøjten skal fyldes med den korrekte mængde solvens til injektionsvæske som angivet ovenfor, og sprøjtekanylen skal trækkes ud af hætteglasset derefter. Eventuel resterende solvens må ikke anvendes til en ny tilberedning.

Kanylen holdes mod hætteglassets inderste væg og hele indholdet af sprøjten skal injiceres i hætteglasset med pulveret. Hætteglasset skal svinges kraftigt rundt uden at røre ved gummitoppen, indtil hele indholdet er fuldstændig blandet. Dette tager sædvanligvis ca. 60 sekunder, men kan tage op til 90 sekunder. Denne svingende bevægelse bør kun stoppes, når suspensionen ser ensartet ud og er hvid, og alt pulveret i bunden er opløst. Efter rekonstitution skal lægemidlet anvendes omgående, inden suspensionen bundfælder sig. Hvis suspensionen ikke anvendes omgående, skal den rekonstitueres igen ved at svinge hætteglasset umiddelbart før injektion. Den rette mængde skal trækkes ud med en steril sprøjte gennem en steril kanyle på 26 gauge. Hætteglasset skal vendes på hovedet med sprøjten i, og kanylespiden skal anbringes i suspensionen, som dernæst trækkes langsomt ud. Bank let på sprøjten for at fjerne små luftbobler. Pulveret skal være ensartet suspenderet i injektionen før administration. Sprøjten skal holdes opret, og der trykkes let på stemplet, indtil en lille dråbe suspension kommer til syne for enden af kanylen. Injektionsstedet skal rengøres med en spritserviet, og suspensionen injiceres i løbet af 5 sekunder.

Der gives detaljeret information om administration af dette lægemiddel i punkt 3 i indlægssedlen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland
Tlf. +49 (0) 7121 948 7756
Fax. +49 (0) 7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/849/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 05. august 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Somatropin Biopartners 7 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas giver 7 mg somatropin* (svarende til 21 IE)

Efter rekonstitution indeholder 0,7 ml suspension 7 mg somatropin (10 mg/ml).

*produceret i *Saccharomyces cerevisiae* ved rekombinant DNA-teknologi

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension.

Hvidt eller næsten hvidt pulver. Solvensen er en klar, olieholdig væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Somatropin Biopartners er indiceret til substitutionsbehandling for endogent væksthormon hos voksne med væksthormonmangel (GHD) med debut i barndommen eller i voksenalderen.

Debut i voksenalderen: Patienter med GHD i voksenalderen defineres som patienter med kendt hypothalamisk-hypofysær patologi og mindst en yderligere kendt mangel på et hypofysehormon, som ikke er prolactin. Disse patienter bør have foretaget en enkelt dynamisk test for at diagnosticere eller udelukke GHD.

Debut i barndommen: Hos patienter med isoleret GHD med debut i barndommen (ingen tegn på hypothalamisk-hypofysær sygdom eller kranial bestråling), bør to dynamiske tests anbefales, undtagen hos patienter med lave insulinlignende vækstfaktor-I (IGF-I)-koncentrationer (< -2 standardafvigelsesscore (SDS)), som kan komme i betragtning til én test. Cut-off point for den dynamiske test skal være nøjagtigt.

4.2 Dosering og administration

Diagnose og behandling med dette lægemiddel skal indledes og overvåges af læger med tilstrækkelig erfaring inden for diagnosticering og håndtering af patienter med GHD.

Dosering

Somatropin Biopartners skal administreres subkutant ved en koncentration på 10 mg/ml.

Startdosis

Sædvanligvis 2 mg en gang ugentligt til alle patienter, bortset fra kvindelige patienter, der får oral østrogenbehandling. Disse patienter bør få 3 mg en gang ugentligt. Det kan være nødvendigt med lavere doser til ældre eller overvægtige patienter.

Køn	Startdosis
Mand	2 mg (6 IE)
Kvinde (ikke i behandling med oral østrogen)	2 mg (6 IE)
Kvinde (i behandling med oral østrogen)	3 mg (9 IE)

Dosisjustering

Indledningsvist bør patienter få deres IGF-I niveauer vurderet ved 3 til 4 ugentlige intervaller, indtil IGF-I SDS er i målområdet på -0,5 til +1,5. Prøver skal tages 4 dage efter den foregående dosis (dag 4). Det kan være nødvendigt med gentagne dosisjusteringer, afhængigt af patientens IGF-I respons. IGF-I niveauer skal håndteres som anført herunder.

IGF-I SDS	Handling for tidligere dosis	Dosisændring ad gangen
IGF-I SDS under -1	Øge	+1,5 mg (kvinde i behandling med oralt østrogen) +1,0 mg (alle andre patienter)
IGF-I SDS i området -1 til +1 og mindre end 1 SDS stigning fra baseline	Øge	+1,5 mg (kvinde i behandling med oralt østrogen) +1,0 mg (alle andre patienter)
IGF-I SDS i området -1 til +1 og mere end 1 SDS stigning fra baseline	Vedligeholde	Ingen
IGF-I SDS i området +1 til +2	Vedligeholde eller nedsætte, afhængigt af klinisk status	Ingen eller -0,5 mg (alle patienter)
IGF-I SDS over +2	Nedsætte	-0,5 mg (alle patienter)

IGF-I = insulinlignende væksthormon-I, SDS = standardafvigelsesscore.

Konvertering fra den påkrævede dosis til injektionsvolumen og hætteglasstyrke

Somatropindosis (mg)	hætteglas og solvens påkrævet til tilberedning af én dosis*	Injektionsvolumen (ml)
4,5	et 7-mg hætteglas rekonstitueret med 0,9 ml solvens	0,45
5		0,5
5,5		0,55
6		0,6
6,5		0,65
7		0,7

* Hvert hætteglas indeholder en overfyldning af somatropinpulver, hvilket tillader udtrækning af den nødvendige mængde somatropin efter rekonstitution (se punkt 6.6).

Hætteglas med 2 eller 4 mg somatropin er tilgængelige for andre doser.

Den effektive minimumsdosis bør anvendes. Behandlingsmålet bør være IGF-I-koncentrationer inden for -0,5 og +1,5 SDS fra alderskorrigeret middelværdi.

Mænd kan have behov for lavere doser af væksthormon end kvinder for at nå det definerede behandlingsmål. Oral administration af østrogen øger dosisbehovene hos kvinder. Der kan observeres en øget følsomhed for væksthormonet (udtrykt som en ændring i IGF-I pr. væksthormondosis) med tiden, især hos mænd. Nøjagtigheden af væksthormondosis bør derfor kontrolleres hver 6. måned.

Dosering af somatropin bør nedsættes i tilfælde af vedvarende ødem eller svær paræstesi for at undgå udviklingen af karpaltunnelsyndrom.

Dosis kan nedsættes i trin på 0,5 mg ad gangen. Hvis symptomerne, der førte til dosisreduktion, forsvinder, kan dosis vedligeholdes på det nedsatte niveau eller øges i overensstemmelse med den ovenfor beskrevne dosisjusteringsplan efter lægens vurdering. Hvis symptomet genopstår efter dosisoptrapning, bør dosis vedligeholdes på den tidligere lavere dosis.

Særlige populationer

Ældre personer

Der er begrænset erfaring med somatropin-behandling hos patienter over 60 år. Dosisbehov kan mindskes med stigende alder.

Nedsat nyre-/leverfunktion

Der foreligger ingen data for patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Pædiatrisk population

Der er ingen relevante indikationer for Somatropin Biopartners 7 mg i den pædiatriske population til langtidsbehandling af hæmmet vækst på grund af utilstrækkelig udskillelse af endogent væksthormon. Til behandling af børn og unge i alderen 2-18 år bør der anvendes hætteglas på 10 mg og 20 mg af lægemidlet.

Administration

Patienten eller omsorgspersonen skal instrueres, så det sikres, at administrationsproceduren er forstået, inden patienten kan få tilladelse til at (selv) injicere.

Somatropin Biopartners indgives subkutan en gang ugentligt. Efter rekonstitution skal injektionen indgives omgående.

Den subkutane injektion bør altid indgives på samme tidspunkt af dagen for at øge kompliance og injektionsstedet skal varieres for at undgå lipoatrofi.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1.
- Somatropin må ikke anvendes, hvis der er tegn på tumoraktivitet. Intrakranielle tumorer skal være inaktive, og antitumorbehandling skal være afsluttet, før behandling med væksthormon iværksættes. Behandlingen skal seponeres, hvis der opstår tegn på tumorvækst.
- Behandling med Somatropin må ikke påbegyndes hos patienter med akut, kritisk sygdom på grund af komplikationer efter åben hjertekirurgi eller abdominalkirurgi, multiple traumatiske ulykkesbetingede læsioner, eller patienter med akut respirationssvigt eller lignende tilstande.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Maligniteter

Patienter med tidligere maligniteter skal undersøges rutinemæssigt for progression eller recidiv.

Benign intrakraniell hypertension

I tilfælde af svær eller gentagen hovedpine, synsproblemer, kvalme og/eller opkastning anbefales det at foretage en funduskopi for papillødem. Hvis papillødem bekræftes, bør diagnosen benign intrakraniell hypertension overvejes, og, hvis relevant, bør behandlingen med væksthormon seponeres. I øjeblikket er der utilstrækkeligt grundlag til at vejlede den kliniske beslutningstagning hos patienter med færdigbehandlet intrakraniell hypertension. Hvis behandlingen med væksthormon genoptages, er det nødvendigt at foretage en nøje monitorering for symptomer på intrakraniell hypertension.

Insulinfølsomhed

Da humant væksthormon (hGH) kan forårsage en tilstand med insulinresistens og hyperglykæmi, bør patienter behandlet med dette lægemiddel monitoreres for tegn på glukoseintolerans. Hos patienter med en allerede tydelig diabetes mellitus, kan det være nødvendigt at justere den antidiabetiske behandling, når somatropin-behandlingen iværksættes. Patienter med diabetes, glukoseintolerans eller andre risikofaktorer for diabetes skal monitoreres nøje under somatropin-behandlingen.

Thyroideafunktion

Væksthormon øger den ekstrathyreoideale omdannelse af T4 til T3, som kan føre til en reduktion i serumkoncentrationen af T4 og en stigning i serumkoncentrationen af T3. Hypothyroidisme kan udvikles hos patienter med central subklinisk hypothyroidisme efter iværksættelse af behandling med væksthormon. Utilstrækkelig behandling af hypothyroidisme kan forhindre optimalt respons på somatropin.

Hos patienter med nedsat hypofysefunktion, som får thyroxinsubstitutionsbehandling, kan forøget hypofysefunktion udvikles. Thyroideafunktionen bør derfor nøje monitoreres hos alle patienter.

Binyrefunktion

Behandling med væksthormon kan lette udviklingen af binyreinsufficiens og potentielt dødelige binyrekriser hos patienter med organisk GHD eller idiopatisk nedsat hypofysefunktion. Det er derfor kritisk at vurdere udgangsværdien og stressdoser af glukokortikoider, der muligvis skal justeres, når behandling med væksthormoner iværksættes.

Voksne med GHD med debut i barndommen

Unge voksne patienter med lukkede epifyser, som tidligere er blevet behandlet som børn for GHD, bør evalueres igen for GHD med anvendelse af kriterierne for voksne patienter (se pkt. 4.1) inden start af substitutionsbehandling med doser anbefalet for voksne.

Andre forholdsregler

Dette lægemiddel er ikke indiceret til behandling af patienter med vækstforstyrrelser på grund af Prader-Willi syndrom, medmindre de også har en diagnosticeret GHD. Der er rapporteret om søvnapnø og pludseligt dødsfald efter påbegyndt væksthormonbehandling hos patienter med Prader-Willi syndrom, som havde en eller flere af følgende risikofaktorer: svær fedme, kendt øvre luftvejsobstruktion eller søvnapnø, eller uidentificeret luftvejsinfektion.

Efter en utilsigtet intramuskulær injektion kan der opstå hypoglykæmi.

Antistoffer

Nogle patienter kan udvikle antistoffer mod dette lægemiddel. Somatropin Biopartners har ført til dannelse af antistoffer hos ca. 4% af voksne patienter. Disse antistoffer har en lav bindingsevne, og der er ikke associeret nogen kliniske konsekvenser med deres dannelse.

Hjælpestoffer

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis. d.v.s. den er i det væsentlige 'natriumfri'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Øget glukokortikoidbehandling kan hæmme den væksthæmmende virkning af hGH. Patienter i samtidig glukokortikoidbehandling bør have deres dosis nøje justeret.

Væksthormon øger den ekstrathyroidale omdannelse af thyroxin (T4) til triiodothyronin (T3) og kan afsløre central hypothyroidisme. Thyroxinsubstitutionsbehandling skal derfor påbegyndes eller justeres.

Væksthormon nedsætter omdannelse af kortison til kortisol og kan afsløre tidligere, uopdaget central hypoadrenalisme eller gøre lave glukokortikoidsubstitutionsdoser ineffektive.

Hos kvinder, som tager østrogen oralt, kan det være nødvendigt at øge dosen af somatropin for at nå behandlingsmålet, se pkt. 4.2.

Patienter, som tager insulin for diabetes mellitus, bør monitoreres nøje under behandlingen med somatropin. Da hGH kan fremkalde en tilstand af insulinresistens, kan det være nødvendigt at justere insulindosen.

Administration af somatropin kan øge clearance af stoffer, som metaboliseres af cytokrom P450 isoenzymer. Clearance af stoffer, som metaboliseres af cytokrom P450 3A4 (f.eks. kønssteroide, kortikosteroide, antikonvulsiva og ciclosporin), kan øges og medføre lavere plasmaniveauer af disse stoffer. Den kliniske betydning af dette kendes ikke.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Somatropin Biopartners anbefales ikke til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af dette lægemiddel til gravide kvinder. Meget begrænsede data om eksponering for andre somatropinpræparater i den tidlige graviditet indikerede ikke nogen graviditetskomplikationer. Data fra dyreforsøg er utilstækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt 5.3).

Under en normal graviditet falder niveauerne af hypofysevæksthormon markant efter 20 ugers gestation og bliver næsten helt erstattet af placentavæksthormon efter 30 uger. I lyset af dette er det usandsynligt, at fortsat substitutionsbehandling med somatropin ville være nødvendigt hos kvinder med væksthormonmangel i graviditetens 3. semester. Somatropin Biopartners anbefales ikke under graviditeten.

Amning

Der er ikke udført kliniske studier med Somatropin Biopartners hos ammende kvinder. Det er ukendt, om somatropin/metabolitter udskilles i human mælk. Absorption af intakt protein gennem spædbarnets

mavetarmkanal er dog usandsynlig. Der skal udvises forsigtighed, når dette lægemiddel administreres til ammende kvinder.

Fertilitet

Dyreforsøg med andre somatropinpræparater har påvist bivirkninger, men de foreliggende prækliniske data anses for at være utilstrækkelige til at drage faste konklusioner om anvendelse hos mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Somatropin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Kliniske forsøg inkluderede ca. 530 patienter behandlet med Somatropin Biopartners. Når bivirkninger opstod, var de forbigående og sværhedsgraden var generelt mild til moderat. Sikkerhedsprofilen for Somatropin Biopartners er generelt overensstemmende med den velkendte sikkerhedsprofil for daglige væksthormonbehandlinger. De mest almindelige bivirkninger var reaktioner på injektionsstedet, perifert ødem, hovedpine, myalgi, artralgi, paræstesi, hypothyroidisme og nedsat frit thyroxin.

Liste over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er observeret under behandling med Somatropin Biopartners i et 6-måneders kontrolleret klinisk studie med 151 voksne patienter med GHD med debut i voksenalderen eller barndommen og i et 6-måneders forlængelsesstudie. Yderligere rapporteret baseret på offentliggjort information om daglige væksthormonbehandlinger er anført med stjernemarkering.

Hyppigheden af bivirkningerne herunder er angivet efter følgende regler: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

Infektioner og parasitære sygdomme

Almindelig: Herpes simplex

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)

Almindelig: Progression af neoplasmer (1 tilfælde med progression af neoplasmer hos en kvindelig patient med neurofibromatose og strålebehandling i anamnesen), acrochordon, kraniofaryngiom

Blod og lymfesystem

Almindelig: Nedsat eller øget antal hvide blodlegemer, øget glykosyleret hæmoglobin, nedsat hæmoglobin

Immunsystemet

Almindelig: Dannelse af antistoffer mod væksthormonet

Det endokrine system

Almindelig: Binyreinsufficiens, nedsat frit thyroxin, nedsat frit triiodothyronin, øget TSH i blodet, hypothyroidisme*

Metabolisme og ernæring

Meget almindelig: Mild hyperglykæmi*

Almindelig: Nedsat glukosetolerans, hyperlipidæmi, øget insulin i blodet, øget kolesterol i blodet, nedsat natrium i blodet, øgede triglycerider i blodet, øget glukose i blodet, øget eller nedsat HDL, øget LDL

Ikke kendt: Insulinresistens*

Psyriske forstyrrelser

Almindelig: Insomni

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Almindelig: Paræstesi, hypæstesi, karpaltunnelsyndrom, svimmelhed, somnolens

Sjælden: Benign intrakraniell hypertension*

Øjne

Almindelig: Conjunctivitis, nedsat syn

Øre og labyrint

Almindelig: Vertigo

Hjerte

Almindelig: Takykardi, unormal/uregelmæssig hjertefrekvens

Vaskulære sygdomme

Almindelig: Hypertension, højt blodtryk

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: Epistaxis

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Kvalme

Lever og galdeveje

Almindelig: Hyperbilirubinæmi, cholecystitis, unormal leverprøve

Hud og subkutane væv

Almindelig: Ansigtshævelse, acne, allergisk dermatitis, hyperhidrose, urticaria, udslæt

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Rygsmerter, smerter i ekstremiteter, artralgi, skuldersmerter, muskuloskeletal stivhed, knoglesmerter, muskelsvækkelse, tunghedsførmelse, tendonitis, hævelse af led, arthritis, muskuloskeletale smerter, myalgi*

Nyre og urinveje

Almindelig: Hæmaturi, øget urinsyre i blodet, øget kreatinin i blodet

Det reproduktive system og mammae

Almindelig: Ømme brystvorter

Ikke almindelig: Gynækomasti*

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Perifert ødem, ødem (lokalt og generaliseret)*

Almindelig: Træthed, smerter, asteni, ansigtsødem, lokal hævelse, ødem, tørst, utilpashed, brystmerter, øget vægt, smerte på injektionsstedet

Undersøgelser

Almindelig: Øget fosfor i blodet, nedsat eller øget IGF

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunogenicitet

Nogle patienter kan udvikle antistoffer mod rhGH. Somatropin Biopartners har ført til dannelse af antistoffer hos ca. 4% af voksne patienter. Disse antistoffer har en lav bindingsevne, og der er ikke associeret nogen kliniske konsekvenser med deres dannelse.

Med hensyn til antistoffer mod værtcelleproteiner blev der fundet lave anti-*S.cerevisiae* protein antistofniveauer hos nogle patienter, der blev behandlet med dette lægemiddel. Det er usandsynligt, at dannelsen af sådanne antistoffer med lav bindingsevne har nogen klinisk relevans.

Maligniteter/tumorer

Tilfælde af recidiv af maligne og benigne tumorer, de-novo og sekundære tumorer er rapporteret i et tidsmæssigt forhold med somatropin-behandling.

Pædiatrisk population

Bortset fra reaktioner på injektionsstedet og dannelsen af antistoffer mod rhGH, som blev rapporteret hyppigere hos børn end hos voksne, er sikkerhedsprofilen for Somatropin Biopartners den samme for børn og voksne.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Akut overdosering kan føre til først hypoglykæmi og derefter hyperglykæmi. Topniveauer af væksthormonet kan forventes ca. 15 timer efter injektionen på grund af dette lægemiddels depotkarakteristika, se pkt. 5.2. Langvarig overdosering kan resultere i tegn og symptomer på gigantisme og/eller akromegali i overensstemmelse med den kendte virkning af overskud af hGH.

Behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Der findes ingen kendt antidot mod overdosering med somatropin. Det anbefales at overvåge thyroideafunktionen efter overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hypofyse- og hypothalamus-hormoner og analoger, somatropin og agonister, ATC-kode: H01AC01

Somatropin i dette lægemiddel er et polypeptidhormon af rekombinant DNA-oprindelse. Det har 191 aminosyrerester og en molekylvægt på 22.125 dalton. Det aktive stofs aminosyresekvens er identisk med hGH af hypofysær oprindelse. Somatropin i dette lægemiddel syntetiseres i gærceller (*Saccharomyces cerevisiae*).

Virkningsmekanisme

Somatropins biologiske effekt svarer til hGH af hypofysær oprindelse.

Somatropin fremmer cellernes proteinsyntese og nitrogenretention. Somatropins mest fremherskende effekt hos børn er, at det stimulerer de lange knoglers vækstplader.

Farmakodynamisk virkning

Somatropin stimulerer lipidmetabolismen, øger fedtsyrer i plasma og HDL-kolesteroler og reducerer det totale plasmakolesterol.

Somatropin-behandling har en gavnlig virkning på kroppens sammensætning hos patienter med GHD, fordi fedtdepoterne reduceres, og muskelmassen øges. Langvarig behandling af patienter med væksthormonmangel øger knoglemineraldensiteten.

Somatropin kan forårsage insulinresistens. Store doser somatropin kan hæmme glukosetolerancen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerhed og virkning hos voksne med GHD blev vurderet i et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, parallelgruppe, multicenter, fase III-studie. Dette pivotale fase III-studie bestod af 151 voksne patienter med GHD med debut i voksenalderen eller i barndommen og varede 6 måneder. Efter 6 måneders ugentlig behandling med Somatropin Biopartners var der en statistisk signifikant reduktion på 1,6 kg i fedtmassen i Somatropin Biopartners gruppen sammenlignet med placebogruppen. En tilsvarende forbedring blev observeret for de sekundære virkningsendepunkter, nemlig en stigning i muskelmasse, serum IGF-I og IGF-I SDS. Virkningen blev opretholdt under hele opfølgningsperioden på 6 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter gentagen ugentlig subkutan administration af en middeldosis på 4,4 mg somatropin i depotform til voksne med GHD var $C_{\max}$ og $t_{\max}$ for plasma-hGH hhv. ca. 4,5 ng/ml og 15 t. Den tilsyneladende terminale halveringstid var ca. 16,8 t hos voksne, hvilket sandsynligvis skyldes langsom absorption fra injektionsstedet.

$t_{\max}$ var senere og halveringstiden længere efter administration af Somatropin Biopartners, end når produkter til øjeblikkelig frigivelse tidligere blev administreret en gang dagligt til de samme patienter, hvilket skyldes hGHs langsomme og mere langvarige frigivelse fra injektionsstedet med Somatropin Biopartners.

Fordeling

Der er ikke observeret akkumulering af hGH efter flere doser af dette lægemiddel.

Biotransformation / Elimination

Den metaboliske skæbne for hGH involverer klassisk proteinkatabolisme i både lever og nyre.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske farmakokinetiske og farmakodynamiske studier hos hunde og unge aber viste, at Somatropin Biopartners frigav rekombinant hGH over længere tid og øgede serum IGF-I i en længere periode op til 5-6 dage.

Prækliniske data viste ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Dyreforsøg med dette lægemiddel er utilstrækkelige til fuldt ud at vurdere potentialer for reproduktionstoksicitet. Baseret på dyreforsøg om reproduktionstoksicitet med andre somatropin-holdige lægemidler er der ingen tegn på øget risiko for bivirkninger for embryoet eller fostret. Doser over human-terapeutiske doser har påvist bivirkninger på den reproduktive funktion hos

han- og hunrotter og hanhunde, muligvis gennem forstyrrelse af hormonreguleringen. Der blev ikke observeret bivirkninger hos kaniner og aber.

Der er ikke udført langtidsstudier af carcinogenicitet med Somatropin Biopartners. Der er ingen specifikke studier, der omhandler lokal tolerance hos dyr efter subkutan injektion, men data fra studier af toksicitet efter gentagne doser viste hævelse og inflammatorisk infiltrat på injektionsstederne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver:

Natriumhyaluronat

Æg-phospholipider

Natriumdihydrogenphosphat, vandfri

Dinatriumphosphat, vandfri.

Solvens:

Mellemkædede triglycerider.

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Efter rekonstitution: Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes omgående.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulver: Hætteglas (Type I-glas) lukket med en prop (butylgummi) og et lyseblåt flip-off låg (aluminium og plastik).

Solvens: Hætteglas (Type I-glas) lukket med en prop (butylgummi) og et flip-off låg (aluminium og plastik).

Hvert hætteglas med pulver giver 7 mg somatropin; hvert hætteglas med solvens indeholder 1,5 ml væske.

Pakningsstørrelse: 4 hætteglas med pulver og 4 hætteglas med solvens.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Rekonstitution

Somatropin Biopartners 7 mg skal rekonstitueres med 0,9 ml solvens.

Suspensionen skal fremstå ensartet og hvid.

Hætteglasset indeholder en overfyldning af somatropin pulver, hvilket tillader udtrækning af op til 7 mg (0,7 ml suspension) somatropin efter rekonstitution.

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Rekonstitution og fortynding skal foretages med aseptiske teknikker for at sikre, at den tilberedte suspension er steril. Hætteglasset med solvens skal opvarmes til stuetemperatur, og hætteglasset med pulver skal bankes let og rystes for at sikre, at pulveret bevæger sig frit. Efter fjernelse af de beskyttende låg fra toppen af begge hætteglas skal gummipropperne rengøres med en spritserviet. En 1 ml gradueret sprøjte med en kanyle på 19 Gauge eller bredere skal anvendes til at trække solvensen ud af hætteglasset. Sprøjten skal fyldes med en luftmængde, der er lig med den nødvendige mængde solvens til injektionsvæske og luften, der injiceres ind i hætteglasset med solvens, for at gøre det lettere at trække solvensen ud. Hætteglasset skal vendes på hovedet med sprøjten i, og kanylespiden skal anbringes i solvensen. Bank let på sprøjten for at fjerne eventuelle bobler. Stemplet skal trykkes forsigtigt op, indtil alle bobler er fjernet fra sprøjten og kanylen. Sprøjten skal fyldes med den korrekte mængde solvens til injektionsvæske som angivet ovenfor, og sprøjtekanylen skal trækkes ud af hætteglasset derefter. Eventuel resterende solvens må ikke anvendes til en ny tilberedning.

Kanylen holdes mod hætteglassets inderste væg og hele indholdet af sprøjten skal injiceres i hætteglasset med pulveret. Hætteglasset skal svinges kraftigt rundt uden at røre ved gummitoppen, indtil hele indholdet er fuldstændig blandet. Dette tager sædvanligvis ca. 60 sekunder, men kan tage op til 90 sekunder. Denne svingende bevægelse bør kun stoppes, når suspensionen ser ensartet ud og er hvid, og alt pulveret i bunden er opløst. Efter rekonstitution skal lægemidlet anvendes omgående, inden suspensionen bundfælder sig. Hvis suspensionen ikke anvendes omgående, skal den rekonstitueres igen ved at svinge hætteglasset umiddelbart før injektion. Den rette mængde skal trækkes ud med en steril sprøjte gennem en steril kanyle på 26 gauge. Hætteglasset skal vendes på hovedet med sprøjten i, og kanylespiden skal anbringes i suspensionen, som dernæst trækkes langsomt ud. Bank let på sprøjten for at fjerne små luftbobler. Pulveret skal være ensartet suspenderet i injektionen før administration. Sprøjten skal holdes opret, og der trykkes let på stemplet, indtil en lille dråbe suspension kommer til syne for enden af kanylen. Injektionsstedet skal rengøres med en spritserviet, og suspensionen injiceres i løbet af 5 sekunder.

Der gives detaljeret information om administration af dette lægemiddel i punkt 3 i indlægssedlen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland
Tlf. +49 (0) 7121 948 7756
Fax. +49 (0) 7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/849/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 05. august 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Somatropin Biopartners 10 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas giver 10 mg somatropin* (svarende til 30 IE).

Efter rekonstitution indeholder 0,5 ml suspension 10 mg somatropin (20 mg/ml).

*produceret i *Saccharomyces cerevisiae* ved rekombinant DNA-teknologi

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension.

Hvidt eller næsten hvidt pulver. Solvensen er en klar, olieholdig væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Somatropin Biopartners er indiceret til børn og unge i alderen 2-18 år til langtidsbehandling af hæmmet vækst på grund af utilstrækkelig udskillelse af endogent væksthormon.

4.2 Dosering og administration

Diagnose og behandling med dette lægemiddel skal indledes og overvåges af læger med tilstrækkelig erfaring inden for diagnosticering og håndtering af patienter med væksthormonmangel (GHD).

Dosering

Den anbefalede og maksimale dosis er 0,5 mg/kg/uge og bør ikke overskrides. Hos børn skal Somatropin Biopartners administreres subkutant ved en koncentration på 20 mg/ml. Se nedenstående tabel for doseringsvejledning.

Det anbefales ikke at overskride en maksimal injektionsvolumen på 1 ml pr. injektionssted, svarende til en dosis på 20 mg somatropin.

Somatropin Biopartners 20 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension er tilgængelig for børn, der vejer over 20 kg.

Hos børn, der vejer over 40 kg, kan der anvendes to hætteglas (et hætteglas med 10 mg og et hætteglas med 20 mg eller to hætteglas med 20 mg) i henhold til legemsvægten angivet i nedenstående tabel. Den maksimale injektionsvolumen pr. injektionssted bør ikke overskride 1 ml. Hos børn, der vejer over 40 kg, skal den samlede injektionsvolumen derfor deles i lige dele mellem to injektionssteder, da det vil være nødvendigt med mere end 1 ml suspension.

Konvertering fra patientlegemsvægt til dosis, antal hætteglas, samlet injektionsvolumen og antal injektioner hos pædiatriske patienter

Patientlegemsvægt (kg)	Dosis (mg)	Hætteglas og solvens påkrævet til tilberedning af én dosis*	Injektionsvolumen (ml)	Antal injektioner pr. dosis
4	2	Et 10-mg hætteglas rekonstitueret med 0,7 ml solvens	0,1	1
6	3		0,15	
8	4		0,2	
10	5		0,25	
12	6		0,3	
14	7		0,35	
16	8		0,4	
18	9		0,45	
20	10		0,5	
22	11		0,55	
24	12	Et 20-mg hætteglas rekonstitueret med 1,2 ml solvens	0,6	
26	13		0,65	
28	14		0,7	
30	15		0,75	
32	16		0,8	
34	17		0,85	
36	18		0,9	
38	19		0,95	
40	20		1,0	
42	21		1,05	
44	22	Et 10-mg hætteglas rekonstitueret med 0,7 ml solvens og Et 20-mg hætteglas rekonstitueret med 1,2 ml solvens	1,1	2
46	23		1,15	
48	24		1,2	
50	25		1,25	
52	26		1,3	
54	27		1,35	
56	28		1,4	
58	29		1,45	
60	30		1,5	
62	31		1,55	
64	32	To 20-mg hætteglas hver rekonstitueret med 1,2 ml solvens	1,6	
66	33		1,65	
68	34		1,7	
70	35		1,75	
72	36		1,8	
74	37		1,85	
76	38		1,9	
78	39		1,95	
80	40		2,0	

* Hvert hætteglas indeholder en overfyldning af somatropinpulver, hvilket tillader udtrækning af den nødvendige mængde somatropin efter rekonstitution (se punkt 6.6).

Behandling med dette lægemiddel bør fortsættes, indtil den endelige højde er nået eller indtil hypofyselukning.

Når GHD opstået i barndommen fortsætter i puberteten bør behandlingen fortsættes for at opnå fuldstændig somatisk udvikling (f.eks. kropssammensætning og knoglemasse). Et af de terapeutiske mål i overgangsperioden er vedligeholdelse af normal maksimal knoglemasse, defineret som en T score > -1 (dvs. standardiseret til gennemsnitlig voksen maksimal knoglemasse målt ved Dual Energy X-ray Absorptiometri (DXA), hvor der tages højde for køn og etnisk oprindelse). Når en normal peak-knoglemasse er nået, bør patienterne skiftes over til Somatropin Biopartners for voksne, hvis det er klinisk indiceret, og doseringsvejledningen for voksne bør følges.

Særlige populationer

Nedsat nyre-/leverfunktion

Der foreligger ingen data for patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Pædiatrisk population (under 2 år)

Somatropin Biopartners bør ikke anvendes hos spædbørn under 2 år.

Administration

Patienten eller omsorgspersonen skal instrueres, så det sikres, at administrationsproceduren er forstået, inden patienten kan få tilladelse til at (selv) injicere.

Somatropin Biopartners indgives subkutan en gang ugentligt. Efter rekonstitution skal injektionen indgives omgående.

Den subkutane injektion bør altid indgives på samme tidspunkt af dagen for at øge kompliance og injektionsstedet skal varieres for at undgå lipoatrofi.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet for administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1.
- Somatropin må ikke anvendes, hvis der er tegn på tumoraktivitet. Intrakranielle tumorer skal være inaktive, og antitumorbehandling skal være afsluttet, før behandling med væksthormon iværksættes. Behandlingen skal seponeres, hvis der opstår tegn på tumorvækst.
- Somatropin må ikke anvendes til væksthormonbehandling hos børn med lukkede epifyser.
- Behandling med Somatropin må ikke påbegyndes hos patienter med akut, kritisk sygdom på grund af komplikationer efter åben hjertekirurgi eller abdominalkirurgi, multiple traumatiske ulykkesbetingede læsioner, eller patienter med akut respirationssvigt eller lignende tilstande.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Maligniteter

Patienter med tidligere maligniteter skal undersøges rutinemæssigt for progression eller recidiv.

Hos pædiatriske patienter er der ingen tegn på, at væksthormonsubstitution påvirker recidivraten eller genvækst af intrakranielle neoplasmer, men standard klinisk praksis kræver regelmæssig scanning af hypofysen hos patienter med hypofysepatologi i anamnesen. En baselinescanning anbefales hos disse patienter inden iværksættelse af substitutionsbehandling med væksthormon.

Der er en øget risiko for, at pædiatriske patienter med tidligere maligniteter kan udvikle sekundær neoplasme ved behandling med væksthormon, især hvis behandling af den primære malignitet involverede strålebehandling. Disse patienter bør rådgives om risikoen inden indledning af behandling.

Benign intrakraniel hypertension

I tilfælde af svær eller gentagen hovedpine, synsproblemer, kvalme og/eller opkastning anbefales det at foretage en funduskopi for papillødem. Hvis papillødem bekræftes, bør diagnosen benign intrakraniel hypertension overvejes, og, hvis relevant, bør behandlingen med væksthormon seponeres. I øjeblikket er der utilstrækkeligt grundlag til at vejlede den kliniske beslutningstagning hos patienter med færdigbehandlet intrakraniel hypertension. Hvis behandlingen med væksthormon genoptages, er det nødvendigt at foretage en nøje monitorering for symptomer på intrakraniel hypertension.

Insulinfølsomhed

Da humant væksthormon (hGH) kan forårsage en tilstand med insulinresistens og hyperglykæmi, bør patienter behandlet med dette lægemiddel monitoreres for tegn på glukoseintolerans. Hos patienter med en allerede tydelig diabetes mellitus, kan det være nødvendigt at justere den antidiabetiske behandling, når somatropin-behandlingen iværksættes. Patienter med diabetes, glukoseintolerans eller andre risikofaktorer for diabetes skal monitoreres nøje under somatropin-behandlingen.

Thyroideafunktion

Væksthormon øger den ekstrathyreoideale omdannelse af T4 til T3, som kan føre til en reduktion i serumkoncentrationen af T4 og en stigning i serumkoncentrationen af T3. Hypothyroidisme kan udvikles hos patienter med central subklinisk hypothyroidisme efter iværksættelse af behandling med væksthormon. Utilstrækkelig behandling af hypothyroidisme kan forhindre optimalt respons på somatropin.

Hos patienter med nedsat hypofysefunktion, som får thyroxinsubstitutionsbehandling, kan forøget hypofysefunktion udvikles. Thyroideafunktionen bør derfor nøje monitoreres hos alle patienter.

Binyrefunktion

Behandling med væksthormon kan lette udviklingen af binyreinsufficiens og potentielt dødelige binyrekriser hos patienter med organisk GHD eller idiopatisk nedsat hypofysefunktion. Det er derfor kritisk at vurdere udgangsværdien og stressdoser af glukokortikoider, der muligvis skal justeres, når behandling med væksthormoner iværksættes.

Andre forholdsregler

Dette lægemiddel er ikke indiceret til behandling af patienter med vækstforstyrrelser på grund af Prader-Willi syndrom, medmindre de også har en diagnosticeret GHD. Der er rapporteret om søvnapnø og pludseligt dødsfald efter påbegyndt væksthormonbehandling hos patienter med Prader-Willi syndrom, som havde en eller flere af følgende risikofaktorer: svær fedme, kendt øvre luftvejsobstruktion eller søvnapnø, eller uidentificeret luftvejsinfektion.

Efter en utilsigtet intramuskulær injektion kan der opstå hypoglykæmi.

Hos pædiatriske patienter med endokrine forstyrrelser, inklusiv GHD, kan hofteskred forekomme hyppigere end generelt i befolkningen. Børn, som halter under væksthormonbehandling, bør evalueres.

Den anbefalede ugentlige dosis hos børn (d.v.s. 0,5 mg/kg/uge) bør ikke overskrides, da der er begrænset erfaring med højere doser i denne patientgruppe.

Leukæmi

Leukæmi er set hos et lille antal patienter med GHD. Nogle af disse er blevet behandlet med somatropin. Der er dog intet der tyder på, at hyppigheden af leukæmi er højere hos væksthormon-patienter, der ikke er prædisponerede.

Skoliose

Progression af skoliose kan forekomme hos patienter, der oplever hurtig vækst. Da somatropin øger vækstraten, bør patienter med skoliose i anamnesen, som er i behandling med somatropin, monitoreres for progression af skoliose. Det er ikke påvist, at somatropin øger forekomsten eller sværhedsgraden af skoliose.

Antistoffer

Nogle patienter kan udvikle antistoffer mod dette lægemiddel. Somatropin Biopartners har ført til dannelse af antistoffer hos ca. 33% af pædiatriske patienter. Disse antistoffer har en lav bindingsevne, og der er ikke associeret nogen kliniske konsekvenser med deres dannelse. Test for antistoffer mod somatropin kan overvejes hos patienter, hvor mangel på vækstrespons ikke kan forklares på anden vis.

Reaktioner på injektionsstedet

Reaktioner relateret til injektionsstedet, hovedsageligt hævelse på injektionsstedet, blev rapporteret hos ca. 43% af pædiatriske patienter. Få patienter seponerede behandling på grund af reaktioner på injektionsstedet, se punkt 4.8.

Hjælpstoffer

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, d.v.s. den er i det væsentlige 'natriumfri'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Øget glukokortikoidbehandling vil hæmme den vækstfremmende virkning af hGH. Patienter i samtidig glukokortikoidbehandling bør have deres dosis nøje justeret for at undgå en hæmmende virkning på vækst.

Væksthormon øger den ekstrathyroidale omdannelse af thyroxin (T4) til triiodothyronin (T3) og kan afsløre central hypothyroidisme. Thyroxinsubstitutionsbehandling skal derfor påbegyndes eller justeres.

Væksthormon nedsætter omdannelse af kortison til kortisol og kan afsløre tidligere, uopdaget central hypoadrenalisme eller gøre lave glukokortikoidsubstitutionsdoser ineffektive.

Patienter, som tager insulin for diabetes mellitus, bør monitoreres nøje under behandlingen med somatropin. Da hGH kan fremkalde en tilstand af insulinresistens, kan det være nødvendigt at justere insulindosen.

Administration af somatropin kan øge clearance af stoffer, som metaboliseres af cytochrom P450 isoenzymer. Clearance af stoffer, som metaboliseres af cytochrom P450 3A4 (f.eks. kønssteroide, kortikosteroide, antikonvulsiva og ciclosporin), kan øges og medføre lavere plasmaniveauer af disse stoffer. Den kliniske betydning af dette kendes ikke.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Somatropin Biopartners anbefales ikke til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af dette lægemiddel til gravide kvinder. Meget begrænsede data om eksponering for andre somatropinpræparater i den tidlige graviditet indikerede ikke nogen graviditetskomplikationer. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt 5.3).

Under en normal graviditet falder niveauerne af hypofysevæksthormon markant efter 20 ugers gestation og bliver næsten helt erstattet af placentavæksthormon efter 30 uger. I lyset af dette er det usandsynligt, at fortsat substitutionsbehandling med somatropin ville være nødvendigt hos kvinder med væksthormonmangel i graviditetens 3. semester. Somatropin Biopartners anbefales ikke under graviditeten.

Amning

Der er ikke udført kliniske studier med Somatropin Biopartners hos ammende kvinder. Det er ukendt, om somatropin/metabolitter udskilles i human mælk. Absorption af intakt protein gennem spædbarnets mavetarmkanal er dog usandsynlig. Der skal udvises forsigtighed, når dette lægemiddel administreres til ammende kvinder.

Fertilitet

Dyreforsøg med andre somatropinpræparater har påvist bivirkninger, men de foreliggende prækliniske data anses for at være utilstrækkelige til at drage faste konklusioner om anvendelse hos mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Somatropin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Kliniske forsøg inkluderede ca. 530 patienter behandlet med Somatropin Biopartners. Når bivirkninger opstod, var de forbigående og sværhedsgraden var generelt mild til moderat. Sikkerhedsprofilen for Somatropin Biopartners er generelt overensstemmende med den velkendte sikkerhedsprofil for daglige væksthormonbehandlinger. De mest almindelige bivirkninger var reaktioner på injektionsstedet, perifert ødem, hovedpine, myalgi, artralgi, paræstesi, hypothyroidisme og nedsat frit thyroxin.

Liste over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er observeret under behandling med Somatropin Biopartners i et 12-måneders kontrolleret, komparativt klinisk studie med 178 behandlingsnaive børn med hæmmet vækst på grund af utilstrækkelig udskillelse af endogent væksthormon og i et dosisfindende studie. Yderligere rapporteret baseret på offentliggjort information om daglige væksthormonbehandlinger er anført med stjernemarkering.

Hyppigheden af bivirkningerne herunder er angivet efter følgende regler: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

Immunsystemet

Meget almindelig: Dannelse af antistoffer mod væksthormonet (33%), se punktet ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger” under ”Immunogenicitet”.

Det endokrine system

Almindelig: Hyperkortisolisme (7,7%), hypothyroidisme (2,2%), binyreinsufficiens (3,3%), hypothyreose sekundært til TSH-mangel (2,6%), nedsat frit thyroxin (4,4%), øget TSH i blodet (2,2%)

Metabolisme og ernæring

Almindelig: Mild hyperglykæmi*

Ikke kendt: Insulinresistens*

Psykiske forstyrrelser

Meget sjælden: Insomni

Nervesystemet

Almindelig: hovedpine (4,4%), letargi (1,1%), svimmelhed (2,6%)

Sjælden: Paræstesi*

Vaskulære sygdomme

Sjælden: Hypertension*

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Opkastning (1,1%), mavesmerter (1,1%)

Hud og subkutane væv

Almindelig: pigmenteringsforstyrrelse (1,1%)

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Artralgi (1,1%), smerter i ekstremiteter (5,1%)

Det reproduktive system og mammae

Meget sjælden: Gynækomasti*

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Hævelse på injektionsstedet (30,8%)

Almindelig: Smerte på injektionsstedet (9,9%), misfarvning af injektionsstedet (8,8%), erytem på injektionsstedet (7,7%), nodul på injektionsstedet (4,4%), reaktion på injektionsstedet (1,1%), varme på injektionsstedet (1,1%), pyreksi (2,6%), ødem (lokalt og generaliseret)*

Undersøgelser

Almindelig: Nedsat kortisol i blodet (2,2%)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reaktioner på injektionsstedet

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos børn var reaktioner relateret til injektionsstedet, og de fleste var milde til moderate i sværhedsgrad. Få patienter seponerede behandling på grund af reaktioner på injektionsstedet.

Immunogenicitet

I det pivotale pædiatriske studie blev der observeret antistofresponser på somatropin ved to eller flere konsekutive besøg hos 33% af patienterne. Der blev ikke observeret nogen effekt på sikkerhed eller virkning. Det er usandsynligt, at antistofresponser på behandling med Somatropin Biopartners har klinisk relevans.

Med hensyn til antistoffer mod værtcelleproteiner blev der fundet lave anti-S.cerevisiae protein antistoftiters hos nogle patienter, der blev behandlet med dette lægemiddel. Det er usandsynligt, at dannelsen af sådanne antistoffer med lav bindingsevne har nogen klinisk relevant.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Akut overdosering kan føre til først hypoglykæmi og derefter hyperglykæmi. Topniveauer af væksthormonet kan forventes ca. 15 timer efter injektionen på grund af dette lægemiddels depotkarakteristika, se pkt. 5.2. Langvarig overdosering kan resultere i tegn og symptomer på gigantisme og/eller akromegali i overensstemmelse med den kendte virkning af overskud af hGH.

Behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Der findes ingen kendt antidot mod overdosering med somatropin. Det anbefales at overvåge thyroideafunktionen efter overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hypofyse- og hypothalamus-hormoner og analoger, somatropin og agonister, ATC-kode: H01AC01

Somatropin i dette lægemiddel er et polypeptidhormon af rekombinant DNA-oprindelse. Det har 191 aminosyrerester og en molekylvægt på 22.125 dalton. Det aktive stofs aminosyresekvens er identisk med hGH af hypofysær oprindelse. Somatropin i dette lægemiddel syntetiseres i gærceller (*Saccharomyces cerevisiae*).

Virkningsmekanisme

Somatropins biologiske effekt svarer til hGH af hypofysær oprindelse.

Somatropins mest fremherskende effekt hos børn er, at det stimulerer de lange knoglers vækstplader. Derudover fremmer det cellernes proteinsyntese og nitrogenretention.

Farmakodynamisk virkning

Somatropin stimulerer lipidmetabolismen, øger fedtsyrer i plasma og HDL-kolesterol og reducerer det totale plasmakolesterol.

Somatropin-behandling har en gavnlig virkning på kroppens sammensætning hos patienter med GHD, fordi fedtdepoterne reduceres, og muskelmassen øges. Langvarig behandling af patienter med væksthormonmangel øger knoglemineraldensiteten.

Somatropin kan forårsage insulinresistens. Store doser somatropin kan hæmme glukosetolerancen.

Klinisk virkning og sikkerhed

I et randomiseret, parallelgruppe, multicenter, fase III-studie blev 178 børn mellem 3 og 12 år med organisk og/eller idiopatisk GHD randomiseret til at få enten ugentligt administreret Somatropin Biopartners (0,5 mg/kg/uge) eller dagligt administreret rekombinant hGH (0,03 mg/kg/dag) i 12 måneder. Resultaterne viste, at ugentligt administreret Somatropin Biopartners var lige så godt som dagligt administreret rekombinant hGH med hensyn til det primære endepunkt for højdehastighed efter 12 måneder. Lignende resultater blev opnået for alle andre vurderede parametre, inklusive højde-SDS (standardafvigelsesscore), knoglemodning, IGF-I og IGF BP-3. Der blev observeret en højere forekomst af (ikke alvorlige) reaktioner på injektionsstedet og en højere rate af dannelse af

(ikke-neutraliserende) antistoffer mod somatropin hos de børn, der fik Somatropin Biopartners sammenlignet med de børn, der fik administreret dagligt rekombinant væksthormon (se også pkt. 4.4 og 4.8).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter gentagen ugentlig subkutan administration af en middeldosis på 0,5 mg/kg somatropin i depotform til præpubertale børn med GHD var $C_{\max}$ og $t_{\max}$ for plasma-hGH hhv. ca. 60,7 ng/ml og 12,0 t. Generelt steg $C_{\max}$ og AUC ca. proportionalt med dosis over et dosisområde på 0,2-0,7 mg/kg hos præpubertale børn med GHD. Den tilsyneladende terminale halveringstid var ca. 7,4 t hos børn, hvilket sandsynligvis skyldes langsom absorption fra injektionsstedet.

$t_{\max}$ var senere og halveringstiden længere efter administration af Somatropin Biopartners, end når produkter til øjeblikkelig frigivelse tidligere blev administreret en gang dagligt til de samme patienter, hvilket skyldes hGHs langsommere og mere langvarige frigivelse fra injektionsstedet med Somatropin Biopartners.

Fordeling

Der er ikke observeret akkumulering af hGH efter flere doser af dette lægemiddel.

Biotransformation / Elimination

Den metaboliske skæbne for hGH involverer klassisk proteinkatabolisme i både lever og nyre.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske farmakokinetiske og farmakodynamiske studier hos hunde og unge aber viste, at Somatropin Biopartners frigav rekombinant hGH over længere tid og øgede serum IGF-I i en længere periode op til 5-6 dage.

Prækliniske data viste ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Dyreforsøg med dette lægemiddel er utilstrækkelige til fuldt ud at vurdere potentialet for reproduktionstoksicitet. Baseret på dyreforsøg om reproduktionstoksicitet med andre somatropin-holdige lægemidler er der ingen tegn på øget risiko for bivirkninger for embryoet eller fostret. Doser over human-terapeutiske doser har påvist bivirkninger på den reproduktive funktion hos han- og hunrotter og hanhunde, muligvis gennem forstyrrelse af hormonreguleringen. Der blev ikke observeret bivirkninger hos kaniner og aber.

Der er ikke udført langtidsstudier af carcinogenicitet med Somatropin Biopartners. Der er ingen specifikke studier, der omhandler lokal tolerance hos dyr efter subkutan injektion, men data fra studier af toksicitet efter gentagne doser viste hævelse og inflammatorisk infiltrat på injektionsstederne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver:

Natriumhyaluronat

Æg-phospholipider

Natriumdihydrogenphosphat, vandfri

Dinatriumphosphat, vandfri.

Solvens:
Mellemkædede triglycerider.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter rekonstitution: Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes omgående.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulver: Hætteglas (type I-glas) lukket med en prop (butylgummi) og et lysegrønt flip-off låg (aluminium og plastik).

Solvens: Hætteglas (Type I-glas) lukket med en prop (butylgummi) og et flip-off låg (aluminium og plastik).

Hvert hætteglas med pulver giver 10 mg somatropin; hvert hætteglas med solvens indeholder 1,5 ml væske.

Pakningsstørrelser:

1 hætteglas med pulver og 1 hætteglas med solvens.

4 hætteglas med pulver og 4 hætteglas med solvens.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Rekonstitution

Somatropin Biopartners 10 mg skal rekonstitueres med 0,7 ml solvens.

Suspensionen skal fremstå ensartet og hvid.

Hætteglasset med 10 mg indeholder en overfyldning af somatropin pulver, hvilket tillader udtrækning af op til 10 mg (0,5 ml suspension) somatropin efter rekonstitution.

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Rekonstitution og fortynding skal foretages med aseptiske teknikker for at sikre, at den tilberedte suspension er steril. Hætteglasset med solvens skal opvarmes til stuetemperatur, og hætteglasset med pulver skal bankes let og rystes for at sikre, at pulveret bevæger sig frit. Efter fjernelse af de beskyttende låg fra toppen af begge hætteglas skal gummipropperne rengøres med en spritserviet. En 1 ml gradueret sprøjte med en kanyler på 19 Gauge eller bredere skal anvendes til at trække solvensen ud af hætteglasset. Sprøjten skal fyldes med en luftmængde, der er lig med den nødvendige mængde solvens til injektionsvæske og luften, der injiceres ind i hætteglasset med solvens, for at gøre det lettere at trække solvensen ud. Hætteglasset skal vendes på hovedet med sprøjten i, og kanylespiden

skal anbringes i solvensen. Bank let på sprøjten for at fjerne eventuelle bobler. Stemplet skal trykkes forsigtigt op, indtil alle bobler er fjernet fra sprøjten og kanylen. Sprøjten skal fyldes med den korrekte mængde solvens til injektionsvæske som angivet ovenfor, og sprøjtekanylen skal trækkes ud af hætteglasset derefter. Eventuel resterende solvens må ikke anvendes til en ny tilberedning.

Kanylen holdes mod hætteglassets inderste væg og hele indholdet af sprøjten skal injiceres i hætteglasset med pulveret. Hætteglasset skal svinges kraftigt rundt uden at røre ved gummitoppen, indtil hele indholdet er fuldstændig blandet. Dette tager sædvanligvis ca. 60 sekunder, men kan tage op til 90 sekunder. Denne svingende bevægelse bør kun stoppes, når suspensionen ser ensartet ud og er hvid, og alt pulveret i bunden er opløst. Efter rekonstitution skal lægemidlet anvendes omgående, inden suspensionen bundfælder sig. Hvis suspensionen ikke anvendes omgående, skal den rekonstitueres igen ved at svinge hætteglasset umiddelbart før injektion. Den rette mængde skal trækkes ud med en steril sprøjte gennem en steril kanyle på 26 gauge. Hætteglasset skal vendes på hovedet med sprøjten i, og kanylespidsen skal anbringes i suspensionen, som dernæst trækkes langsomt ud. Bank let på sprøjten for at fjerne små luftbobler. Pulveret skal være ensartet suspenderet i injektionen før administration.

Sprøjten skal holdes opret, og der trykkes let på stemplet, indtil en lille dråbe suspension kommer til syne for enden af kanylen. Injektionsstedet skal rengøres med en spritserviet, og suspensionen injiceres i løbet af 5 sekunder.

Der gives detaljeret information om administration af dette lægemiddel i punkt 3 i indlægssedlen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland
Tlf. +49 (0) 7121 948 7756
Fax. +49 (0) 7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/849/004
EU/1/13/849/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 05. august 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Somatropin Biopartners 20 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas giver 20 mg somatropin* (svarende til 60 IE)

Efter rekonstitution indeholder 1 ml suspension 20 mg somatropin (20 mg/ml).

*produceret i *Saccharomyces cerevisiae* ved rekombinant DNA-teknologi

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension.

Hvidt eller næsten hvidt pulver. Solvensen er en klar, olieholdig væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Somatropin Biopartners er indiceret til børn og unge i alderen 2-18 år til langtidsbehandling af hæmmet vækst på grund af utilstrækkelig udskillelse af endogent væksthormon.

4.2 Dosering og administration

Diagnose og behandling med dette lægemiddel skal indledes og overvåges af læger med tilstrækkelig erfaring inden for diagnosticering og håndtering af patienter med væksthormonmangel (GHD).

Dosering

Den anbefalede og maksimale dosis er 0,5 mg/kg/uge og bør ikke overskrides. Hos børn skal Somatropin Biopartners administreres subkutan ved en koncentration på 20 mg/ml. Se nedenstående tabel for doseringsvejledning.

Det anbefales ikke at overskride en maksimal injektionsvolumen på 1 ml pr. injektionssted, svarende til en dosis på 20 mg somatropin.

Somatropin Biopartners 10 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension er tilgængelig for børn, der vejer op til 20 kg.

Den maksimale mængde somatropin i et hætteglas er 20 mg, hvilket er tilstrækkeligt til administration hos børn på op til 40 kg legemsvægt. Hos børn, der vejer over 40 kg, kan der anvendes to hætteglas (et hætteglas med 10 mg og et hætteglas med 20 mg eller to hætteglas med 20 mg) i henhold til legemsvægten angivet i nedenstående tabel. Den maksimale injektionsvolumen pr. injektionssted bør ikke overskride 1 ml. Hos børn, der vejer over 40 kg, skal den samlede injektionsvolumen derfor deles i lige dele mellem to injektionssteder, da det vil være nødvendigt med mere end 1 ml suspension.

Konvertering fra patientlegemsvægt til dosis, antal hætteglas, samlet injektionsvolumen og antal injektioner hos pædiatriske patienter

Patientlegemsvægt (kg)	Dosis (mg)	Hætteglas og solvens påkrævet til tilberedning af én dosis*	Injektionsvolumen (ml)	Antal injektioner pr. dosis
4	2	Et 10-mg hætteglas rekonstitueret med 0,7 ml solvens	0,1	1
6	3		0,15	
8	4		0,2	
10	5		0,25	
12	6		0,3	
14	7		0,35	
16	8		0,4	
18	9		0,45	
20	10		0,5	
22	11		0,55	
24	12	Et 20-mg hætteglas rekonstitueret med 1,2 ml solvens	0,6	
26	13		0,65	
28	14		0,7	
30	15		0,75	
32	16		0,8	
34	17		0,85	
36	18		0,9	
38	19		0,95	
40	20		1,0	
42	21		1,05	
44	22	Et 10-mg hætteglas rekonstitueret med 0,7 ml solvens og Et 20-mg hætteglas rekonstitueret med 1,2 ml solvens	1,1	2
46	23		1,15	
48	24		1,2	
50	25		1,25	
52	26		1,3	
54	27		1,35	
56	28		1,4	
58	29		1,45	
60	30		1,5	
62	31		1,55	
64	32	To 20-mg hætteglas hver rekonstitueret med 1,2 ml solvens	1,6	
66	33		1,65	
68	34		1,7	
70	35		1,75	
72	36		1,8	
74	37		1,85	
76	38		1,9	
78	39		1,95	
80	40		2,0	

* Hvert hætteglas indeholder en overfyldning af somatropinpulver, hvilket tillader udtrækning af den nødvendige mængde somatropin efter rekonstitution (se punkt 6.6).

Behandling med dette lægemiddel bør fortsættes, indtil den endelige højde er nået eller indtil hypofyselukning.

Når GHD opstået i barndommen fortsætter i puberteten bør behandlingen fortsættes for at opnå fuldstændig somatisk udvikling (f.eks. kropssammensætning og knoglemasse). Et af de terapeutiske mål i overgangsperioden er vedligeholdelse af normal maksimal knoglemasse, defineret som en T score > -1 (dvs. standardiseret til gennemsnitlig voksen maksimal knoglemasse målt ved Dual Energy X-ray Absorptiometri (DXA), hvor der tages højde for køn og etnisk oprindelse). Når en normal peak-knoglemasse er nået, bør patienterne skiftes over til Somatropin Biopartners for voksne, hvis det er klinisk indiceret, og doseringsvejledningen for voksne bør følges.

Særlige populationer

Nedsat nyre-/leverfunktion

Der foreligger ingen data for patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Pædiatrisk population (under 2 år)

Somatropin Biopartners bør ikke anvendes hos spædbørn under 2 år.

Administration

Patienten eller omsorgspersonen skal instrueres, så det sikres, at administrationsproceduren er forstået, inden patienten kan få tilladelse til at (selv) injicere.

Somatropin Biopartners indgives subkutan en gang ugentligt. Efter rekonstitution skal injektionen indgives omgående.

Den subkutane injektion bør altid indgives på samme tidspunkt af dagen for at øge kompliance og injektionsstedet skal varieres for at undgå lipoatrofi.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet for administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1.
- Somatropin må ikke anvendes, hvis der er tegn på tumoraktivitet. Intrakranielle tumorer skal være inaktive, og antitumorbehandling skal være afsluttet, før behandling med væksthormon iværksættes. Behandlingen skal seponeres, hvis der opstår tegn på tumorvækst.
- Somatropin må ikke anvendes til væksthormonbehandling hos børn med lukkede epifyser.
- Behandling med Somatropin må ikke påbegyndes hos patienter med akut, kritisk sygdom på grund af komplikationer efter åben hjertekirurgi eller abdominalkirurgi, multiple traumatiske ulykkesbetingede læsioner, eller patienter med akut respirationssvigt eller lignende tilstande.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Maligniteter

Patienter med tidligere maligniteter skal undersøges rutinemæssigt for progression eller recidiv.

Hos pædiatriske patienter er der ingen tegn på, at væksthormonsubstitution påvirker recidivraten eller genvækst af intrakranielle neoplasmer, men standard klinisk praksis kræver regelmæssig scanning af hypofysen hos patienter med hypofysepatologi i anamnesen. En baselinescanning anbefales hos disse patienter inden iværksættelse af substitutionsbehandling med væksthormon.

Der er en øget risiko for, at pædiatriske patienter med tidligere maligniteter kan udvikle sekundær neoplasme ved behandling med væksthormon, især hvis behandling af den primære malignitet involverede strålebehandling. Disse patienter bør rådgives om risikoen inden indledning af behandling.

Benign intrakraniel hypertension

I tilfælde af svær eller gentagen hovedpine, synsproblemer, kvalme og/eller opkastning anbefales det at foretage en funduskopi for papillødem. Hvis papillødem bekræftes, bør diagnosen benign intrakraniel hypertension overvejes, og, hvis relevant, bør behandlingen med væksthormon seponeres. I øjeblikket er der utilstrækkeligt grundlag til at vejlede den kliniske beslutningstagning hos patienter med færdigbehandlet intrakraniel hypertension. Hvis behandlingen med væksthormon genoptages, er det nødvendigt at foretage en nøje monitorering for symptomer på intrakraniel hypertension.

Insulinfølsomhed

Da humant væksthormon (hGH) kan forårsage en tilstand med insulinresistens og hyperglykæmi, bør patienter behandlet med dette lægemiddel monitoreres for tegn på glukoseintolerans. Hos patienter med en allerede tydelig diabetes mellitus, kan det være nødvendigt at justere den antidiabetiske behandling, når somatropin-behandlingen iværksættes. Patienter med diabetes, glukoseintolerans eller andre risikofaktorer for diabetes skal monitoreres nøje under somatropin-behandlingen.

Thyroideafunktion

Væksthormon øger den ekstrathyreoideale omdannelse af T4 til T3, som kan føre til en reduktion i serumkoncentrationen af T4 og en stigning i serumkoncentrationen af T3. Hypothyroidisme kan udvikles hos patienter med central subklinisk hypothyroidisme efter iværksættelse af behandling med væksthormon. Utilstrækkelig behandling af hypothyroidisme kan forhindre optimalt respons på somatropin.

Hos patienter med nedsat hypofysefunktion, som får thyroxinsubstitutionsbehandling, kan forøget hypofysefunktion udvikles. Thyroideafunktionen bør derfor nøje monitoreres hos alle patienter.

Binyrefunktion

Behandling med væksthormon kan lette udviklingen af binyreinsufficiens og potentielt dødelige binyrekriser hos patienter med organisk GHD eller idiopatisk nedsat hypofysefunktion. Det er derfor kritisk at vurdere udgangsværdien og stressdoser af glukokortikoider, der muligvis skal justeres, når behandling med væksthormoner iværksættes.

Andre forholdsregler

Dette lægemiddel er ikke indiceret til behandling af patienter med vækstforstyrrelser på grund af Prader-Willi syndrom, medmindre de også har en diagnosticeret GHD. Der er rapporteret om søvnapnø og pludseligt dødsfald efter påbegyndt væksthormonbehandling hos patienter med Prader-Willi syndrom, som havde en eller flere af følgende risikofaktorer: svær fedme, kendt øvre luftvejsobstruktion eller søvnapnø, eller uidentificeret luftvejsinfektion.

Efter en utilsigtet intramuskulær injektion kan der opstå hypoglykæmi.

Hos pædiatriske patienter med endokrine forstyrrelser, inklusiv GHD, kan hofteskred forekomme hyppigere end generelt i befolkningen. Børn, som halter under væksthormonbehandling, bør evalueres.

Den anbefalede ugentlige dosis hos børn (d.v.s. 0,5 mg/kg/uge) bør ikke overskrides, da der er begrænset erfaring med højere doser i denne patientgruppe.

Leukæmi

Leukæmi er set hos et lille antal patienter med GHD. Nogle af disse er blevet behandlet med somatropin. Der er dog intet der tyder på, at hyppigheden af leukæmi er højere hos væksthormon-patienter, der ikke er prædisponerede.

Skoliose

Progression af skoliose kan forekomme hos patienter, der oplever hurtig vækst. Da somatropin øger vækstraten, bør patienter med skoliose i anamnesen, som er i behandling med somatropin, monitoreres for progression af skoliose. Det er ikke påvist, at somatropin øger forekomsten eller sværhedsgraden af skoliose.

Antistoffer

Nogle patienter kan udvikle antistoffer mod dette lægemiddel. Somatropin Biopartners har ført til dannelse af antistoffer hos ca. 33% af pædiatriske patienter. Disse antistoffer har en lav bindingsevne, og der er ikke associeret nogen kliniske konsekvenser med deres dannelse. Test for antistoffer mod somatropin kan overvejes hos patienter, hvor mangel på vækstrespons ikke kan forklares på anden vis.

Reaktioner på injektionsstedet

Reaktioner relateret til injektionsstedet, hovedsageligt hævelse på injektionsstedet, blev rapporteret hos ca. 43% af pædiatriske patienter. Få patienter seponerede behandling på grund af reaktioner på injektionsstedet, se punkt 4.8.

Hjælpesoffer

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, d.v.s. den er i det væsentlige 'natriumfri'.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Øget glukokortikoidbehandling vil hæmme den vækstfremmende virkning af hGH. Patienter i samtidig glukokortikoidbehandling bør have deres dosis nøje justeret for at undgå en hæmmende virkning på vækst.

Væksthormon øger den ekstrathyroidale omdannelse af thyroxin (T4) til triiodothyronin (T3) og kan afsløre central hypothyroidisme. Thyroxinsubstitutionsbehandling skal derfor påbegyndes eller justeres.

Væksthormon nedsætter omdannelse af kortison til kortisol og kan afsløre tidligere, uopdaget central hypoadrenalisme eller gøre lave glukokortikoidsubstitutionsdoser ineffektive.

Patienter, som tager insulin for diabetes mellitus, bør monitoreres nøje under behandlingen med somatropin. Da hGH kan fremkalde en tilstand af insulinresistens, kan det være nødvendigt at justere insulindosen.

Administration af somatropin kan øge clearance af stoffer, som metaboliseres af cytochrom P450 isoenzymer. Clearance af stoffer, som metaboliseres af cytochrom P450 3A4 (f.eks. kønssteroide, kortikosteroide, antikonvulsiva og ciclosporin), kan øges og medføre lavere plasmaniveauer af disse stoffer. Den kliniske betydning af dette kendes ikke.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Somatropin Biopartners anbefales ikke til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af dette lægemiddel til gravide kvinder. Meget begrænsede data om eksponering for andre somatropinpræparater i den tidlige graviditet indikerede ikke nogen graviditetskomplikationer. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt 5.3).

Under en normal graviditet falder niveauerne af hypofysevæksthormon markant efter 20 ugers gestation og bliver næsten helt erstattet af placentavæksthormon efter 30 uger. I lyset af dette er det usandsynligt, at fortsat substitutionsbehandling med somatropin ville være nødvendigt hos kvinder med væksthormonmangel i graviditetens 3. semester. Somatropin Biopartners anbefales ikke under graviditeten.

Amning

Der er ikke udført kliniske studier med Somatropin Biopartners hos ammende kvinder. Det er ukendt, om somatropin/metabolitter udskilles i human mælk. Absorption af intakt protein gennem spædbarnets mavetarmkanal er dog usandsynlig. Der skal udvises forsigtighed, når dette lægemiddel administreres til ammende kvinder.

Fertilitet

Dyreforsøg med andre somatropinpræparater har påvist bivirkninger, men de foreliggende prækliniske data anses for at være utilstrækkelige til at drage faste konklusioner om anvendelse hos mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Somatropin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Kliniske forsøg inkluderede ca. 530 patienter behandlet med Somatropin Biopartners. Når bivirkninger opstod, var de forbigående og sværhedsgraden var generelt mild til moderat. Sikkerhedsprofilen for Somatropin Biopartners er generelt overensstemmende med den velkendte sikkerhedsprofil for daglige væksthormonbehandlinger. De mest almindelige bivirkninger var reaktioner på injektionsstedet, perifert ødem, hovedpine, myalgi, artralgi, paræstesi, hypothyroidisme og nedsat frit thyroxin.

Liste over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er observeret under behandling med Somatropin Biopartners i et 12-måneders kontrolleret, komparativt klinisk studie med 178 behandlingsnaive børn med hæmmet vækst på grund af utilstrækkelig udskillelse af endogent væksthormon og i et dosisfindende studie. Yderligere rapporteret baseret på offentliggjort information om daglige væksthormonbehandlinger er anført med stjernemarkering.

Hyppigheden af bivirkningerne herunder er angivet efter følgende regler: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

Immunsystemet

Meget almindelig: Dannelse af antistoffer mod væksthormonet (33%), se punktet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" under "Immunogenicitet".

Det endokrine system

Almindelig: Hyperkortisolisme (7,7%), hypothyroidisme (2,2%), binyreinsufficiens (3,3%), hypothyreose sekundært til TSH-mangel (2,6%), nedsat frit thyroxin (4,4%), øget TSH i blodet (2,2%)

Metabolisme og ernæring

Almindelig: Mild hyperglykæmi*

Ikke kendt: Insulinresistens*

Psykiske forstyrrelser

Meget sjælden: Insomni

Nervesystemet

Almindelig: hovedpine (4,4%), letargi (1,1%), svimmelhed (2,6%)

Sjælden: Paræstesi*

Vaskulære sygdomme

Sjælden: Hypertension*

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Opkastning (1,1%), mavesmerter (1,1%)

Hud og subkutane væv

Almindelig: pigmenteringsforstyrrelse (1,1%)

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Artralgi (1,1%), smerter i ekstremiteter (5,1%)

Det reproduktive system og mammae

Meget sjælden: Gynækomasti*

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Hævelse på injektionsstedet (30,8%)

Almindelig: Smerte på injektionsstedet (9,9%), misfarvning af injektionsstedet (8,8%), erytem på injektionsstedet (7,7%), nodul på injektionsstedet (4,4%), reaktion på injektionsstedet (1,1%), varme på injektionsstedet (1,1%), pyreksi (2,6%), ødem (lokalt og generaliseret)*

Undersøgelser

Almindelig: Nedsat kortisol i blodet (2,2%)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reaktioner på injektionsstedet

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos børn var reaktioner relateret til injektionsstedet, og de fleste var milde til moderate i sværhedsgrad. Få patienter seponerede behandling på grund af reaktioner på injektionsstedet.

Immunogenicitet

I det pivotale pædiatriske studie blev der observeret antistofresponser på somatropin ved to eller flere konsekutive besøg hos 33% af patienterne. Der blev ikke observeret nogen effekt på sikkerhed eller virkning. Det er usandsynligt, at antistofresponser på behandling med Somatropin Biopartners har klinisk relevans.

Med hensyn til antistoffer mod værtcelleproteiner blev der fundet lave anti-S.cerevisiae protein antistoftiters hos nogle patienter, der blev behandlet med dette lægemiddel. Det er usandsynligt, at dannelsen af sådanne antistoffer med lav bindingsevne har nogen klinisk relevant.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Akut overdosering kan føre til først hypoglykæmi og derefter hyperglykæmi. Topniveauer af væksthormonet kan forventes ca. 15 timer efter injektionen på grund af dette lægemiddels depotkarakteristika, se pkt. 5.2. Langvarig overdosering kan resultere i tegn og symptomer på gigantisme og/eller akromegali i overensstemmelse med den kendte virkning af overskud af hGH.

Behandlingen skal være symptomatisk og understøttende. Der findes ingen kendt antidot mod overdosering med somatropin. Det anbefales at overvåge thyroideafunktionen efter overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hypofyse- og hypothalamus-hormoner og analoger, somatropin og agonister, ATC-kode: H01AC01

Somatropin i dette lægemiddel er et polypeptidhormon af rekombinant DNA-oprindelse. Det har 191 aminosyrerester og en molekylvægt på 22.125 dalton. Det aktive stofs aminosyresekvens er identisk med hGH af hypofysær oprindelse. Somatropin i dette lægemiddel syntetiseres i gærceller (*Saccharomyces cerevisiae*).

Virkningsmekanisme

Somatropins biologiske effekt svarer til hGH af hypofysær oprindelse.

Somatropins mest fremherskende effekt hos børn er, at det stimulerer de lange knoglers vækstplader. Derudover fremmer det cellernes proteinsyntese og nitrogenretention.

Farmakodynamisk virkning

Somatropin stimulerer lipidmetabolismen, øger fedtsyrer i plasma og HDL-kolesterol og reducerer det totale plasmakolesterol.

Somatropin-behandling har en gavnlig virkning på kroppens sammensætning hos patienter med GHD, fordi fedtdepoterne reduceres, og muskelmassen øges. Langvarig behandling af patienter med væksthormonmangel øger knoglemineraldensiteten.

Somatropin kan forårsage insulinresistens. Store doser somatropin kan hæmme glukosetolerancen.

Klinisk virkning og sikkerhed

I et randomiseret, parallelgruppe, multicenter, fase III-studie blev 178 børn mellem 3 og 12 år med organisk og/eller idiopatisk GHD randomiseret til at få enten ugentligt administreret Somatropin Biopartners (0,5 mg/kg/uge) eller dagligt administreret rekombinant hGH (0,03 mg/kg/dag) i 12 måneder. Resultaterne viste, at ugentligt administreret Somatropin Biopartners var lige så godt som dagligt administreret rekombinant hGH med hensyn til det primære endepunkt for højdehastighed efter 12 måneder. Lignende resultater blev opnået for alle andre vurderede parametre, inklusive højde-SDS (standardafvigelsesscore), knoglemodning, IGF-I og IGF BP-3. Der blev observeret en højere forekomst af (ikke alvorlige) reaktioner på injektionsstedet og en højere rate af dannelse af

(ikke-neutraliserende) antistoffer mod somatropin hos de børn, der fik Somatropin Biopartners sammenlignet med de børn, der fik administreret dagligt rekombinant væksthormon (se også pkt. 4.4 og 4.8).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter gentagen ugentlig subkutan administration af en middeldosis på 0,5 mg/kg somatropin i depotform til præpubertale børn med GHD var $C_{\max}$ og $t_{\max}$ for plasma-hGH hhv. ca. 60,7 ng/ml og 12,0 t. Generelt steg $C_{\max}$ og AUC ca. proportionalt med dosis over et dosisområde på 0,2-0,7 mg/kg hos præpubertale børn med GHD. Den tilsyneladende terminale halveringstid var ca. 7,4 t hos børn, hvilket sandsynligvis skyldes langsom absorption fra injektionsstedet.

$t_{\max}$ var senere og halveringstiden længere efter administration af Somatropin Biopartners, end når produkter til øjeblikkelig frigivelse tidligere blev administreret en gang dagligt til de samme patienter, hvilket skyldes hGHs langsomme og mere langvarige frigivelse fra injektionsstedet med Somatropin Biopartners.

Fordeling

Der er ikke observeret akkumulering af hGH efter flere doser af dette lægemiddel.

Biotransformation / Elimination

Den metaboliske skæbne for hGH involverer klassisk proteinkatabolisme i både lever og nyre.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske farmakokinetiske og farmakodynamiske studier hos hunde og unge aber viste, at Somatropin Biopartners frigav rekombinant hGH over længere tid og øgede serum IGF-I i en længere periode op til 5-6 dage.

Prækliniske data viste ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Dyreforsøg med dette lægemiddel er utilstrækkelige til fuldt ud at vurdere potentialet for reproduktionstoksicitet. Baseret på dyreforsøg om reproduktionstoksicitet med andre somatropin-holdige lægemidler er der ingen tegn på øget risiko for bivirkninger for embryoet eller fostret. Doser over human-terapeutiske doser har påvist bivirkninger på den reproduktive funktion hos han- og hunrotter og hanhunde, muligvis gennem forstyrrelse af hormonreguleringen. Der blev ikke observeret bivirkninger hos kaniner og aber.

Der er ikke udført langtidsstudier af carcinogenicitet med Somatropin Biopartners. Der er ingen specifikke studier, der omhandler lokal tolerance hos dyr efter subkutan injektion, men data fra studier af toksicitet efter gentagne doser viste hævelse og inflammatorisk infiltrat på injektionsstederne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver:

Natriumhyaluronat

Æg-phospholipider

Natriumdihydrogenphosphat, vandfri

Dinatriumphosphat, vandfri.

Solvens:
Melle mkædede triglycerider.

6.2 Uforl igeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforl igeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter rekonstitution: Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes omgående.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pulver: Hætteglas (type I-glas) lukket med en prop (butylgummi) og et grønt flip-off låg (aluminium og plastik).

Solvens: Hætteglas (type I-glas) lukket med en prop (butylgummi) og et grønt flip-off låg (aluminium og plastik).

Hvert hætteglas med pulver giver 20 mg somatropin; hvert hætteglas med solvens indeholder 1,5 mL væske.

Pakningsstørrelser:

1 hætteglas med pulver og 1 hætteglas med solvens.

4 hætteglas med pulver og 4 hætteglas med solvens.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Rekonstitution

Somatropin Biopartners 20 mg skal rekonstitueres med 1,2 ml solvens.

Suspensionen skal fremstå ensartet og hvid.

Hætteglasset med 20 mg indeholder en overfyldning af somatropin pulver, hvilket tillader udtrækning af op til 20 mg (1 ml suspension) somatropin efter rekonstitution.

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Rekonstitution og fortynding skal foretages med aseptiske teknikker for at sikre, at den tilberedte suspension er steril. Hætteglasset med solvens skal opvarmes til stuetemperatur, og hætteglasset med pulver skal bankes let og rystes for at sikre, at pulveret bevæger sig frit. Efter fjernelse af de beskyttende låg fra toppen af begge hætteglas skal gummipropperne rengøres med en spritserviet. En 1 ml gradueret sprøjte med en kanylen på 19 Gauge eller bredere skal anvendes til at trække solvensen ud af hætteglasset. Sprøjten skal fyldes med en luftmængde, der er lig med den nødvendige mængde solvens til injektionsvæske og luften, der injiceres ind i hætteglasset med solvens, for at gøre det lettere at trække solvensen ud. Hætteglasset skal vendes på hovedet med sprøjten i, og kanylespiden

skal anbringes i solvensen. Bank let på sprøjten for at fjerne eventuelle bobler. Stempleet skal trykkes forsigtigt op, indtil alle bobler er fjernet fra sprøjten og kanylen. Sprøjten skal fyldes med den korrekte mængde solvens til injektionsvæske som angivet ovenfor, og sprøjtekanylen skal trækkes ud af hætteglasset derefter. Eventuel resterende solvens må ikke anvendes til en ny tilberedning.

Kanylen holdes mod hætteglassets inderste væg og hele indholdet af sprøjten skal injiceres i hætteglasset med pulveret. Hætteglasset skal svinges kraftigt rundt uden at røre ved gummitoppen, indtil hele indholdet er fuldstændig blandet. Dette tager sædvanligvis ca. 60 sekunder, men kan tage op til 90 sekunder. Denne svingende bevægelse bør kun stoppes, når suspensionen ser ensartet ud og er hvid, og alt pulveret i bunden er opløst. Efter rekonstitution skal lægemidlet anvendes omgående, inden suspensionen bundfælder sig. Hvis suspensionen ikke anvendes omgående, skal den rekonstitueres igen ved at svinge hætteglasset umiddelbart før injektion. Den rette mængde skal trækkes ud med en steril sprøjte gennem en steril kanyle på 26 gauge. Hætteglasset skal vendes på hovedet med sprøjten i, og kanylespidsen skal anbringes i suspensionen, som dernæst trækkes langsomt ud. Bank let på sprøjten for at fjerne små luftbobler. Pulveret skal være ensartet suspenderet i injektionen før administration.

Sprøjten skal holdes opret, og der trykkes let på stemplet, indtil en lille dråbe suspension kommer til syne for enden af kanylen. Injektionsstedet skal rengøres med en spritserviet, og suspensionen injiceres i løbet af 5 sekunder.

Der gives detaljeret information om administration af dette lægemiddel i punkt 3 i indlægssedlen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland
Tlf. +49 (0) 7121 948 7756
Fax. +49 (0) 7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/849/006
EU/1/13/849/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 05. august 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG
FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

LG Life Sciences, Ltd.
129, Seokam-ro
Iksan-si, Jeollabuk-do
Sydkorea

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

BIOTON S.A.
Macierzysz, 12, Poznanska, Str.,
05-850 Ozarów Mazowiecki,
Polen

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON SOMATROPIN BIOPARTNERS 2 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Somatropin Biopartners 2 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension
somatropin
Til voksne

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med pulver giver 2 mg somatropin (6 IE). Efter rekonstitution indeholder 0,2 ml suspension 2 mg (10 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: natriumhyaluronat, æg-phospholipider, natriumdihydrogenphosphat, vandfri, dinatriumphosphat, vandfri.
Solvens: mellemkædede triglycerider.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

4 hætteglas med 2 mg pulver
4 hætteglas med 1,5 ml solvens

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

En gang ugentligt

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Anvendes straks efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/849/001 4 hætteglas med pulver og 4 hætteglas med solvens

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Somatropin Biopartners 2 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS MED PULVER 2 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Somatropin Biopartners 2 mg pulver til depotinjektionsvæske, suspension
somatropin
SC
Til voksne

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2 mg (6 IE)

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON SOMATROPIN BIOPARTNERS 4 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Somatropin Biopartners 4 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension
somatropin
Til voksne

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med pulver giver 4 mg somatropin (12 IE). Efter rekonstitution indeholder 0,4 ml suspension 4 mg (10 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: natriumhyaluronat, æg-phospholipider, natriumdihydrogenphosphat, vandfri, dinatriumphosphat, vandfri.
Solvens: mellemkædede triglycerider.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension
4 hætteglas med 4 mg pulver
4 hætteglas med 1,5 ml solvens

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

En gang ugentligt

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Anvendes straks efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/849/002 4 hætteglas med pulver og 4 hætteglas med solvens

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Somatropin Biopartners 4 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS MED PULVER 4 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Somatropin Biopartners 4 mg pulver til depotinjektionsvæske, suspension
somatropin
SC
Til voksne

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

4 mg (12 IE)

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON SOMATROPIN BIOPARTNERS 7 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Somatropin Biopartners 7 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension
Somatropin
Til voksne

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med pulver giver 7 mg somatropin (21 IE). Efter rekonstitution indeholder 0,7 ml suspension 7 mg (10 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: natriumhyaluronat, æg-phospholipider, natriumdihydrogenphosphat, vandfri, dinatriumphosphat, vandfri.
Solvens: mellemkædede triglycerider.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension
4 hætteglas med 7 mg pulver
4 hætteglas med 1,5 ml solvens

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

En gang ugentligt

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Anvendes straks efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/849/003 4 hætteglas med pulver og 4 hætteglas med solvens

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Somatropin Biopartners 7 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS MED PULVER 7 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Somatropin Biopartners 7 mg pulver til depotinjektionsvæske, suspension

somatropin

SC

Til voksne

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

7 mg (21 IE)

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**TEKST PÅ YDRE KARTON SOMATROPIN BIOPARTNERS 10 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Somatropin Biopartners 10 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension
somatropin
Til børn og unge (2-18 år)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med pulver giver 10 mg somatropin (30 IE). Efter rekonstitution indeholder 0,5 ml suspension 10 mg (20 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: natriumhyaluronat, æg-phospholipider, natriumdihydrogenphosphat, vandfri, dinatriumphosphat, vandfri.
Solvens: mellemkædede triglycerider.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

1 hætteglas med 10 mg pulver

1 hætteglas med 1,5 ml solvens

4 hætteglas med 10 mg pulver

4 hætteglas med 1,5 ml solvens

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

En gang ugentligt

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Anvendes straks efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/849/004 1 hætteglas med pulver og 1 hætteglas med solvens
EU/1/13/849/005 4 hætteglas med pulver og 4 hætteglas med solvens

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Somatropin Biopartners 10 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS MED PULVER 10 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Somatropin Biopartners 10 mg pulver til depotinjektionsvæske, suspension.

somatropin

SC

Til børn og unge (2-18 år)

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

10 mg (30 IE)

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**TEKST PÅ YDRE KARTON SOMATROPIN BIOPARTNERS 20 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Somatropin Biopartners 20 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension
somatropin
Til børn og unge (2-18 år)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas med pulver giver 20 mg somatropin (60 IE). Efter rekonstitution indeholder 1 ml suspension 20 mg (20 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: natriumhyaluronat, æg-phospholipider, natriumdihydrogenphosphat, vandfri, dinatriumphosphat, vandfri.
Solvens: mellemkædede triglycerider.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension
20 mg pulver i et hætteglas og 1,5 ml solvens i et hætteglas
1 hætteglas med 20 mg pulver
1 hætteglas med 1,5 ml solvens
4 hætteglas med 20 mg pulver
4 hætteglas med 1,5 ml solvens

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

En gang ugentligt

Læs indlægssedlen inden brug.
Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Anvendes straks efter rekonstitution.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/849/006 1 hætteglas med pulver og 1 hætteglas med solvens
EU/1/13/849/007 4 hætteglas med pulver og 4 hætteglas med solvens

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Somatropin Biopartners 20 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS MED PULVER 20 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Somatropin Biopartners 20 mg pulver til depotinjektionsvæske, suspension
somatropin
SC
Til børn og unge (2-18 år)

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

20 mg (60 IE)

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS MED SOLVENS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til Somatropin Biopartners

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1,5 ml mellemkædede triglycerider

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Somatropin Biopartners 2 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension
Somatropin Biopartners 4 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension
Somatropin Biopartners 7 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

Til voksne

somatropin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Somatropin Biopartners
3. Sådan skal du bruge Somatropin Biopartners
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Somatropin Biopartners indeholder et humant væksthormon, også kaldet somatropin. Væksthormonet regulerer cellernes vækst og udvikling.

Dette lægemiddel anvendes til at behandle voksne med væksthormonmangel som

- allerede havde væksthormonmangel, da de var børn eller
- ikke har nok væksthormon i voksenalderen.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Somatropin Biopartners

Brug ikke Somatropin Biopartners

- hvis du er allergisk over for somatropin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du har kræft.
Fortæl din læge, hvis du har en aktiv svulst (cancer). Svulster skal være inaktive, og du skal have afsluttet kræftbehandlingen, før du starter behandlingen med væksthormon. Din læge vil standse behandlingen med denne medicin, hvis der er tegn på kræftspredning;
- hvis du er syg på grund af en alvorlig hjerte- eller maveoperation;

- hvis du er i behandling for mere end en kvæstelse efter et alvorligt uheld;
- hvis du får pludselige og alvorlige vejtrækningsproblemer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Somatropin Biopartners, hvis du:

- er en voksen person, der er blevet behandlet med væksthormon i barndommen:
Din læge vil undersøge dig for væksthormonmangel, før de starter/fortsætter behandlingen;
- har en arvelig sygdom kaldet Prader-Willi syndrom:
Du bør ikke behandles med dette lægemiddel, medmindre du også mangler væksthormon;
- har haft en svulst:
Din læge vil undersøge dig ofte for at sikre, at svulsten ikke er vendt tilbage;
- har symptomer som svær og tilbagevendende hovedpine, synsforstyrrelser, kvalme og/eller opkastning, der kan skyldes et øget tryk i kraniet under behandlingen med væksthormon;
- har organisk væksthormonmangel (mangel på væksthormon på grund af beskadigelse af hypofysekirtnen eller den del af hjernen, der kaldes hypothalamus) eller nedsat udskillelse af hypofysehormoner:
Din læge vil kontrollere niveauerne af binyrehormon (glukokortikoider), som det kan være nødvendigt at justere, når behandlingen med væksthormon begynder.

Overvågning under behandling

- Din læge vil muligvis kontrollere sukkerniveauet i din urin eller dit blod, da det kan påvirkes af denne medicin.
- Du skal have regelmæssige tests af skjoldbruskkirtelfunktionen, da denne medicin kan påvirke mængden af skjoldbruskkirtelhormon i blodet.
Hvis skjoldbruskkirtlen ikke fungerer korrekt, vil denne medicin muligvis ikke virke så godt, som den skal.

Børn og unge

Til behandling af børn og unge i alderen 2-18 år skal der anvendes hætteglas med 10 mg og 20 mg somatropin.

Brug af anden medicin sammen med Somatropin Biopartners

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Fortæl især din læge, hvis du tager noget af følgende medicin eller har gjort det for nylig. Din læge vil muligvis justere dosis af Somatropin Biopartners eller af den anden medicin:

- kortikosteroider, f.eks. kortison eller prednisolon: medicin, der reducerer betændelse eller immunsystemaktivitet, for at forhindre afstødning af organtransplantat eller til behandling af astma
- thyroxin: en medicin til behandling af nedsat skjoldbruskkirtelfunktion
- insulin: en medicin til at sænke sukkerniveauet i blodet
Lægen vil omhyggeligt overvåge din behandling, da insulinens virkning kan reduceres.
- østrogen taget oralt (gennem munden) eller andre kønshormoner
- medicin til behandling af epilepsi
- ciclosporin: en medicin til at hæmme immunsystemet

Graviditet og amning

Du bør ikke bruge Somatropin Biopartners, hvis du er gravid eller prøver at blive gravid.

Hvis du har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Det er ukendt, om denne medicin udskilles i human mælk. Hvis du ammer, må du kun bruge denne medicin, hvis din læge angiver, at det er absolut nødvendigt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Somatropin Biopartners påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Somatropin Biopartners

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, d.v.s. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du bruge Somatropin Biopartners

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, på apoteket eller sundhedspersonalet.

Denne medicin injiceres én gang ugentligt.

Dosis vil blive beregnet af din læge som beskrevet herunder. Individuelle doser kan variere, og din læge vil ordinere den effektive minimumsdosis på grundlag af dit specifikke behov.

Din dosis bør kontrolleres hver 6. måned af din læge.

Den anbefalede startdosis er 2 mg somatropin injiceret en gang ugentligt. For kvinder, der tager østrogen oralt, er startdosis sædvanligvis 3 mg injiceret en gang ugentligt.

Din læge kan træffe beslutning om en lavere startdosis. Hvis det er nødvendigt, vil din læge gradvist øge dosis i henhold til din individuelle reaktion på behandlingen og niveauerne i blodet af en vækstfaktor kaldet IGF-I. Niveauerne i blodet af IGF-I kræver regelmæssig overvågning, således at de kan holdes inden for det normale område for din alder og dit køn.

Dosisreduktioner kan være nødvendige:

- hos patienter over 60 år
- hos patienter, der får langvarig vævshævelse forårsaget af væskeophobning eller der får unormale fornemmelser, f.eks. prikken, snurren og kløe
- for at undgå udvikling af karpaltunnelsyndrom, hvor nerven, der løber gennem håndleddet (medianusnerven) bliver klemt, hvilket resulterer i følelsesløshed og smerte i hånden
- efter brug af medicinen over en længerevarende periode, især hos mænd.

Se venligst også de nødvendige justeringer beskrevet i punkt 2, 'Brug af anden medicin sammen med Somatropin Biopartners'.

Indgivelse

Efter pulveret er godt blandet med den medfølgende solvens, injiceres denne medicin under huden. Det betyder, at suspensionen injiceres med en kort nål i fedtvævet efter tilberedningen. Efter injektionen frigives væksthormonet langsomt i kroppen over en periode på ca. en uge.

Injektionerne bør altid gives på samme ugedag og på samme tidspunkt af dagen, fordi det er lettere at huske.

Hvis du selv injicerer denne medicin, vil du få vist, hvordan du skal tilberede og indgive injektionen. Du må ikke selv injicere denne medicin, medmindre du er instrueret heri, og du forstår proceduren.

Indicirer medicinen som anvist af din læge, som også vil fortælle dig, hvilken dosis, du skal bruge, og hvordan du skal injicere denne dosis med de hætteglas, du har fået ordineret. Fedtvæv under huden kan krympe på injektionsstedet ved gentagen indgivelse på det samme sted. For at undgå det skal du altid skifte injektionssted mellem injektioner. Det giver din hud og området under din hud tid til at komme sig efter en injektion, før den får endnu en injektion samme sted.

Utsigtet injektion af denne medicin i muskelen i stedet for under huden kan medføre, at sukkerniveauerne i blodet bliver for lave. Kontakt din læge, hvis dette sker.

Information om selvinjektion af Somatropin Biopartners

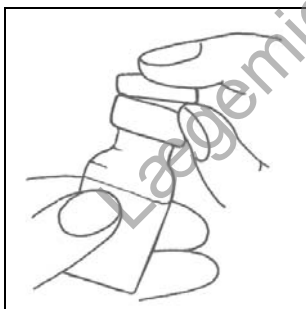
Følg omhyggeligt instruktionerne punkt for punkt.

Indsaml følgende genstande, før du begynder:

- medfølger i pakningen
 - Somatropin Biopartners hætteglas med aktivt stof
 - Somatropin Biopartners hætteglas med 1,5 ml solvens til injektionsvæske, suspension
- medfølger ikke i pakningen
 - en steril injektionssprøjte med en 19 (19G) eller bredere kanyler til udtrækning af solvensen
 - en steril injektionssprøjte med en 26 Gauge (26G) kanyler til injektionen
 - spritservietter
 - tør gaze eller vattampon
 - et hæfteplaster
 - affaldsbeholder til brugte sprøjter og kanyler

Tilberedning af suspensionen

1. Tag kartonen ud af køleskabet. Vask hænderne grundigt med sæbe og vand og tør dem med et rent håndklæde, før du tilbereder injektionen. Det hjælper med at forhindre infektion.
2. Opvarm hætteglasset med solvens til stuetemperatur ved at rulle det forsigtigt mellem hænderne. Bank hætteglasset med pulver let og ryst det for at sikre, at pulveret bevæger sig frit.
3. Tag de beskyttende låg af toppen af begge hætteglas som vist i figur 3a. Rengør gummiproppen på begge hætteglas med en spritserviet (figur 3b).



figur
3a

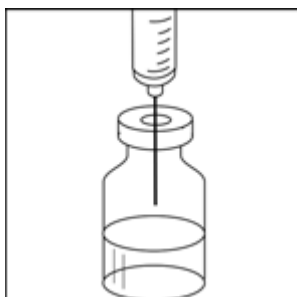


figur
3b

4. Brug en 1 ml gradueret sprøjte med en 19G eller bredere kanyle til udtrækning af solvensen fra hætteglasset. Fjern kanylebeskyttelsen og fyld sprøjten med en luftmængde, der er lig med den nødvendige mængde solvens til injektionsvæske, hvilket gør det lettere at udtrække solvensen:

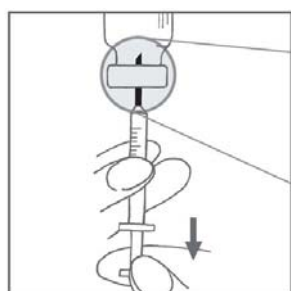
- 0,4 ml i en 1 ml gradueret sprøjte for Somatropin Biopartners 2 mg
- 0,6 ml i en 1 ml gradueret sprøjte for Somatropin Biopartners 4 mg
- 0,9 ml i en 1 ml gradueret sprøjte for Somatropin Biopartners 7 mg

Før kanylen gennem midten af gummipropen på hætteglasset med solvens, og injicer al luften ind i hætteglasset.



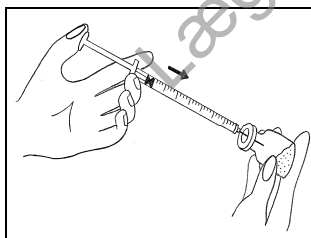
figur 4

5. Vend hætteglasset på hovedet med sprøjten inden i hætteglasset, og anbring kanylespiden i solvensen som vist i figur 5. Træk langsomt den nødvendige mængde solvens ud. Bank let på sprøjten for at fjerne eventuelle bobler. Tryk forsigtigt stemplet op, indtil alle bobler er fjernet fra sprøjten og kanylen. Fortsæt med at fylde sprøjten med den korrekte mængde solvens til injektionsvæske som beskrevet i teksten til figur 4 ovenfor. Træk sprøjtekanylen ud af hætteglasset. Brug ikke eventuel resterende solvens til en ny tilberedning!



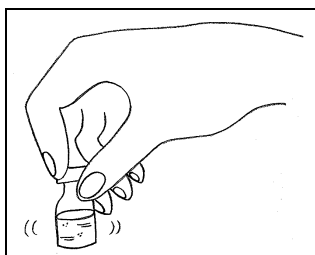
figur 5

6. Injicer hele indholdet af sprøjten i hætteglasset med pulver, og hold sprøjten mod hætteglassets væg. Træk sprøjten ud og bortskaf den.



figur 6

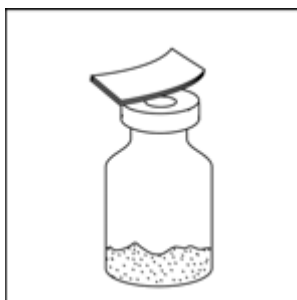
7. Sving hætteglasset kraftigt uden at berøre gummitoppen med fingrene, indtil indholdet er helt blandet. Dette tager sædvanligvis ca. 60 sekunder, men kan tage op til 90 sekunder. Hold ikke op med at svinge hætteglasset, før suspensionen ser ensartet ud, er hvid og alt pulveret i bunden er opløst. Brug opløsningen omgående, da suspensionen kan bundfælde sig, hvis den får lov at stå hen. Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker, at det ikke kan blandes ordentligt.



figur 7

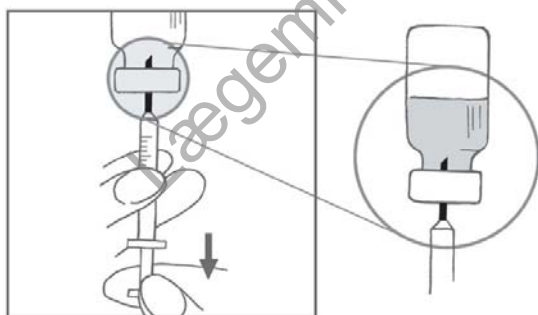
Udtrækning af suspensionen

8. Rengør gummiproppen igen med en ubrugt spritserviet. Tag en ny sprøjte med en 26G kanyle. Fjern kanylebeskyttelsen. Før kanylen lige ned i midten af hætteglassets gummirop og ind i suspensionen.



figur 8

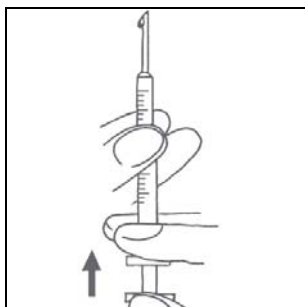
9. Vend hætteglasset på hovedet med sprøjten i hætteglasset, og anbring kanylespiden i suspensionen som vist i figur 9. Træk langsomt suspensionen ud. Da det er en tyk blanding, vil sprøjten muligvis fyldes langsomt. Hvis strømmen stopper, eller der kommer bobler, kan du banke let på sprøjten med fingrene. Tryk forsigtigt på stemplet for at komme af med boblerne. Fortsæt dernæst med at fylde sprøjten med den korrekte mængde suspension som anvist af din læge. Træk sprøjten ud af hætteglasset.



figur 9

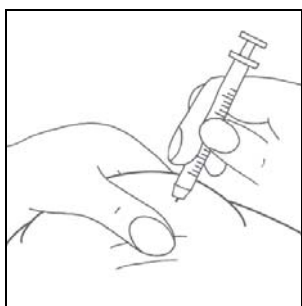
Injektion af suspensionen

10. Bank forsigtigt på sprøjten for at fjerne små luftbobler. Hold sprøjten opret. Tryk forsigtigt på stemplet, indtil en lille dråbe suspension kommer til syne for enden af kanylen.



figur 10

11. Rengør injektionsstedet med en ubrugt spritserviet. Rør ikke ved kanylen, og lad den ikke få kontakt med nogen overflader før injektionen.
12. Klem forsigtigt den rensede hud, så der dannes en fold. Hold folden mellem tommel- og pegefinger under hele injektionen. Hold godt fast om sprøjten med fingrene. Før kanylen i hele dens længde ind i hudfolden i en højrevinkel (90 grader) som vist i figur 12.



figur 12

13. Injicer suspensionen over en periode på 5 sekunder ved forsigtigt at trykke stemplet, indtil sprøjten er tom. Slip langsomt huden under injektionen. Vent et par sekunder efter injektionen, og træk dernæst forsigtigt kanylen ud med stemplet stadigvæk trykket i bund. Tryk forsigtigt på injektionsstedet med en tør gaze eller en vattampon. Hvis der kommer en dråbe blod, vedligeholdes trykket i et øjeblik. Sæt et hæfteplaster på injektionsstedet.

Suspensionen er kun til umiddelbar engangsbrug. Eventuel resterende suspension efter injektionen skal bortskaffes.

14. Bortskaf alle brugte kanyler og sprøjter på sikker vis efter en enkelt anvendelse.

Hvis du har brugt for meget Somatropin Biopartners

Hvis du bruger for meget Somatropin Biopartners, skal du kontakte din læge.

Hvis du har brugt for meget af denne medicin, kan dit blodsukker først falde og blive for lavt. Dernæst kan det stige og blive for højt. Langvarig overdosering kan forårsage en større vækst end normalt af ører, næse, læber, tunge og kindben.

Hvis du har glemt at bruge Somatropin Biopartners

Denne medicin bruges en gang ugentligt. Det er vigtigt at bruge hver dosis på det fastlagte tidspunkt. Hvis du glemmer en dosis, skal du kontakte din læge, som vil hjælpe dig med at fastlægge en ny dosisplan. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Somatropin Biopartners

Spørg din læge til råds, før du stopper behandlingen. Afbrydelse eller tidligt ophør af behandling med denne medicin kan gøre behandlingen med denne medicin mindre vellykket.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger, der forekom hyppigt hos voksne (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer) var vævshævelse på grund af væskeretention, mild stigning i blodsukkeret og hovedpine. Bivirkningerne var generelt forbigående og milde til moderate i sværhedsgrad.

Udvikling af nye svulster eller genopdukken af tidligere eksisterende svulster er blevet indberettet under behandling med væksthormoner. Det er ukendt, hvor ofte dette forekommer, men hvis du har mistanke om, at det er tilfældet, skal du kontakte din læge, da behandlingen muligvis skal stoppes.

Bivirkninger kan forekomme med følgende frekvens:

Almindelig, kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- virusinfektion kendt som Herpes simplex
- hudpapillom (en slags uskadelig hudvækst)
- træthed
- svækkelse, utilpashed
- ansigtshævelse
- tørst
- smerte, brystsmerte, smerte på injektionsstedet
- smerte i ryggen, armene, benene, skuldrene, knoglerne, leddene
- søvnløshed
- nedsat følesans, følelsesløshed og snurren i fingrene og håndfladen pga. en klemmt nerve ved håndleddet (karpaltunnelsyndrom)
- svimmelhed, søvnighed
- stivhed i muskel eller knogle, muskelsvækkelse, muskelsmerter, tunghedsfornemmelse
- senebetændelse, ledhævelse, ledbetændelse
- øjenrødme, nedsat syn, vertigo (en følelse af svimmelhed eller at det hele kører rundt)
- øget eller uregelmæssig hjerterefrekvens
- højt blodtryk
- næseblødning
- kvalme
- øget bilirubinniveau, et stof, der produceres af leveren
- galdeblærebetændelse
- acne, øget svedtendens, hududslæt
- allergiske hudreaktioner, f.eks. rødmen, irritation, kløe
- blod i urinen
- ømme brystvorter
- nedsat binyrefunktion (hvilket kan vise sig som træthed)
- nedsat skjoldbruskkirtelfunktion
- øgede fedtniveauer i blodet
- vægtstigning
- udvikling af stoffer (antistoffer) i blodet, der binder til væksthormonet
- ændringer i blodprøveresultater, f.eks. en ændring i antallet af hvide blodlegemer eller øgede niveauer af insulin, sukker, natrium eller fedtstoffer i blodet
- ændringer i leverprøveresultater
- en slags godartet hjernetumor kaldet kraniofaryngeom

Ikke almindelig, kan påvirke op til 1 ud af 100 personer

- forstørrelse af det mandlige bryst

Sjælden, kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer

- symptomer på øget tryk i kraniet, f.eks. svær og tilbagevendende hovedpine, synsforstyrrelser, kvalme og/eller opkastning

Ikke kendt, kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- en nedsat respons på insulin (insulinresistens)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og kartonen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevaringsforhold for det uåbnede produkt

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C). Må ikke nedfryses.

Opbevaringstid efter rekonstitution med solvens

Efter tilberedning skal produktet anvendes omgående.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Somatropin Biopartners indeholder:

Aktivt stof: somatropin.

- **Somatropin Biopartners 2 mg:** Et hætteglas med pulver giver 2 mg somatropin, svarende til 6 IE. Efter tilberedning indeholder 0,2 ml suspension 2 mg somatropin (10 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 4 mg:** Et hætteglas med pulver giver 4 mg somatropin, svarende til 12 IE. Efter tilberedning indeholder 0,4 ml suspension 4 mg somatropin (10 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 7 mg:** Et hætteglas med pulver giver 7 mg somatropin, svarende til 21 IE. Efter tilberedning indeholder 0,7 ml suspension 7 mg somatropin (10 mg/ml).

Øvrige indholdsstoffer: natriumhyaluronat, æg-phospholider, natriumdihydrogenphosphat, vandfri og dinatriumphosphat, vandfri.

Udseende og pakningsstørrelser

Somatropin Biopartners er et pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension. Pulveret er hvidt til næsten hvidt, solvensen er en klar væske.

- **Somatropin Biopartners 2 mg:** 2 mg (6 IE) somatropin som pulver i et hætteglas lukket med en prop (butylgummi) og et gult flip-off låg (aluminium og plastik) og 1,5 ml solvens (melle mkædede triglycerider) i et hætteglas med en prop (butylgummi). Pakningsstørrelse på 4 hætteglas med pulver og 4 hætteglas med solvens.
- **Somatropin Biopartners 4 mg:** 4 mg (12 IE) somatropin som pulver i et hætteglas lukket med en prop (butylgummi) og et lyserødt flip-off låg (aluminium og plastik) og 1,5 ml solvens (melle mkædede triglycerider) i et hætteglas med en prop (butylgummi). Pakningsstørrelse på 4 hætteglas med pulver og 4 hætteglas med solvens.
- **Somatropin Biopartners 7 mg:** 7 mg (21 IE) somatropin som pulver i et hætteglas lukket med en prop (butylgummi) og et lyseblåt flip-off låg (aluminium og plastik) og 1,5 ml solvens (melle mkædede triglycerider) i et hætteglas med en prop (butylgummi). Pakningsstørrelse på 4 hætteglas med pulver og 4 hætteglas med solvens.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland
Tlf.: +49 (0)7121 948 7756
Fax: +49 (0)7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

Fremstiller

BIOTON S.A.
Macierzysz, 12, Poznanska, Str.,
05-850 Ozarow Mazowiecki,
Polen

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Somatropin Biopartners 10 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

Somatropin Biopartners 20 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

Til børn og unge i alderen 2-18 år

somatropin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Øversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Somatropin Biopartners
3. Sådan skal du bruge Somatropin Biopartners
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Somatropin Biopartners indeholder et humant væksthormon, også kaldet somatropin. Væksthormonet regulerer cellernes vækst og udvikling. Når det stimulerer cellernes vækst i de lange knogler i benene og rygsøjlen, øges højden.

Dette lægemiddel anvendes til at behandle manglende evne til at vokse normal (vækstmangel) hos børn og unge i alderen 2-18 år med utilstrækkelig udskillelse af væksthormon. Det er indiceret hos børn og unge til langvarig brug.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Somatropin Biopartners

Brug ikke Somatropin Biopartners

- hvis du er allergisk over for somatropin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du har kræft.
Fortæl din læge, hvis du har en aktiv svulst (cancer). Svulster skal være inaktive, og du skal

- have afsluttet kræftbehandlingen, før du starter behandlingen med væksthormon. Din læge vil standse behandlingen med denne medicin, hvis der er tegn på kræftspredning;
- hvis du er et barn, der allerede er holdt op med at vokse;
 - hvis du er syg på grund af en alvorlig hjerte- eller maveoperation;
 - hvis du er i behandling for mere end en kvæstelse efter et alvorligt uheld;
 - hvis du får pludselige og alvorlige vejrtrækningsproblemer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Somatropin Biopartners, hvis du:

- har en arvelig sygdom kaldet Prader-Willi syndrom:
Du bør ikke behandles med dette lægemiddel, medmindre du også mangler væksthormon;
- har haft en svulst:
Din læge vil undersøge dig ofte for at sikre, at svulsten ikke er vendt tilbage;
- har symptomer som svær og tilbagevendende hovedpine, synsforstyrrelser, kvalme og/eller opkastning, der kan skyldes et øget tryk i kraniet under behandlingen med væksthormonet;
- har en organisk væksthormonmangel (manglende væksthormon på grund af beskadigelse af hypofysekirtnen eller den del af hjernen, der kaldes hypothalamus) eller nedsat udskillelse af hypofysehormoner:
Din læge vil kontrollere niveauerne af binyrehormon (glukokortikoider), som det kan være nødvendigt at justere, når behandlingen med væksthormon begynder.

Overvågning under behandling

- Din læge vil muligvis kontrollere sukkerniveauet i din urin eller dit blod, da det kan påvirkes af denne medicin.
- Du skal have regelmæssige tests af skjoldbruskkirtelfunktionen, da denne medicin kan påvirke mængden af skjoldbruskkirtelhormon i blodet.
Hvis skjoldbruskkirtlen ikke fungerer korrekt, vil denne medicin muligvis ikke virke så godt, som den skal.
- Underret lægen, hvis du begynder at halte under behandlingen.
- Hvis du har haft en svulst, vil din læge undersøge dig før og regelmæssigt under behandlingen.
Det er fordi, lægen vil stoppe behandlingen, hvis en svulst opstår.
- Hvis du har en unormal rygøjlekrumning, vil din læge overvåge dig for forværring af denne tilstand.

Børn under 2 år

Dette lægemiddel bør ikke bruges hos spædbørn under 2 år.

Brug af anden medicin sammen med Somatropin Biopartners

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Fortæl især din læge, hvis du tager noget af følgende medicin eller har gjort det for nylig. Din læge vil muligvis justere dosis af Somatropin Biopartners eller af den anden medicin:

- kortikosteroider, f.eks. kortison eller prednisolon: medicin, der reducerer betændelse eller immunsystemaktivitet, for at forhindre afstødning af organtransplantat eller til behandling af astma
- thyroxin: en medicin til behandling af nedsat skjoldbruskkirtelfunktion
- insulin: en medicin til at sænke sukkerniveauet i blodet
Lægen vil omhyggeligt overvåge din behandling, da insulinens virkning kan reduceres.
- østrogen taget oralt (gennem munden) eller andre kønshormoner
- medicin til behandling af epilepsi
- ciclosporin: en medicin til at hæmme immunsystemet

Graviditet og amning

Du bør ikke bruge Somatropin Biopartners, hvis du er gravid eller prøver på at blive gravid. Hvis du har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Det er ukendt, om denne medicin udskilles i human mælk. Hvis du ammer, må du kun bruge denne medicin, hvis din læge angiver, at det er absolut nødvendigt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Somatropin Biopartners påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Somatropin Biopartners

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, d.v.s. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du bruge Somatropin Biopartners

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, på apoteket eller sundhedspersonalet.

Denne medicin injiceres én gang ugentligt.

Dosis vil blive beregnet af din læge som beskrevet herunder. Individuelle doser kan variere, og din læge vil ordinere den effektive minimumsdosis på grundlag af dit specifikke behov.

Din dosis bør kontrolleres hver 6. måned af din læge.

Den anbefalede dosis er 0,5 mg somatropin pr. kg legemsvægt injiceret én gang ugentligt.

Den ugentlige dosis på 0,5 mg somatropin pr. kg. legemsvægt bør ikke overskrides pga. begrænset erfaring med højere doser hos børn.

Somatropin Biopartners 10 mg er tilstrækkelig til brug til børn op til 20 kg legemsvægt. Somatropin Biopartners 20 mg er tilstrækkelig til brug til børn op til 40 kg legemsvægt. Hvis du vejer over 40 kg, skal der anvendes 2 hætteglas.

Den maksimale injektionsvolumen pr. injektionssted bør ikke overskride 1 ml. Hvis du vejer over 40 kg, skal den samlede injektionsvolumen derfor deles i lige dele mellem to injektionssteder, da det vil være nødvendigt med mere end 1 ml suspension.

Se venligst også de nødvendige justeringer beskrevet i punkt 2, 'Brug af anden medicin sammen med Somatropin Biopartners'.

Indgivelse

Efter pulveret er godt blandet med den medfølgende solvens, injiceres denne medicin under huden. Det betyder, at suspensionen injiceres med en kort nål i fedtvævet efter tilberedningen. Efter injektionen frigives væksthormonet langsomt i kroppen over en periode på ca. en uge.

Injektionerne bør altid gives på samme ugedag og på samme tidspunkt af dagen, fordi det er lettere at huske.

Hvis du selv injicerer denne medicin, vil du få vist, hvordan du skal tilberede og indgive injektionen. Du må ikke selv injicere denne medicin, medmindre du er instrueret heri, og du forstår proceduren.

Injicer medicinen som anvist af din læge, som også vil fortælle dig, hvilken dosis, du skal bruge og hvordan, du skal injicere denne dosis med de hætteglas, du har fået ordineret. Fedtvæv under huden kan krympe på injektionsstedet ved gentagen indgivelse på det samme sted. For at undgå det skal du altid skifte injektionssted mellem injektioner. Det giver din hud og området under din hud tid til at komme sig efter en injektion, før den får endnu en injektion samme sted.

Utilsigtet injektion af denne medicin i musklen i stedet for under huden kan medføre, at sukkerniveauerne i blodet bliver for lave. Kontakt din læge, hvis dette sker.

Information om selvinjektion af Somatropin Biopartners

Følg omhyggeligt instruktionerne punkt for punkt.

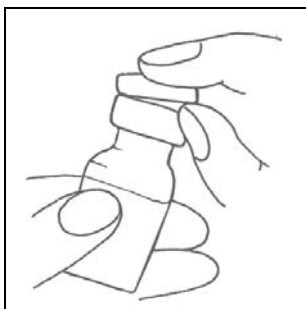
Indsaml følgende genstande, før du begynder:

- medfølger i pakningen
 - Somatropin Biopartners hætteglas med aktivt stof
 - Somatropin Biopartners hætteglas med 1,5 ml solvens til injektionsvæske, suspension
- medfølger ikke i pakningen
 - en steril injektionssprøjte med en 19 (19G) eller bredere kanyle til udtrækning af solvensen
 - en steril injektionssprøjte med en 26 Gauge (26G) kanyle til injektionen
 - spritservietter
 - tør gaze eller vattampon
 - et hæfteplaster
 - affaldsbeholder til brugte sprøjter og kanyler

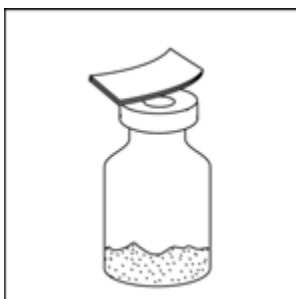
Tilberedning af suspensionen

1. Tag kartonen ud af køleskabet. Vask hænderne grundigt med sæbe og vand og tør dem med et rent håndklæde, før du tilbereder injektionen. Det hjælper med at forhindre infektion.
2. Opvarm hætteglasset med solvens til stuetemperatur ved at rulle det forsigtigt mellem hænderne. Bank hætteglasset med pulver let og ryst det for at sikre, at pulveret bevæger sig frit.

3. Tag de beskyttende låg af toppen af begge hætteglas som vist i figur 3a. Rengør gummiproppen på begge hætteglas med en spritserviet (figur 3b).



figur 3
a

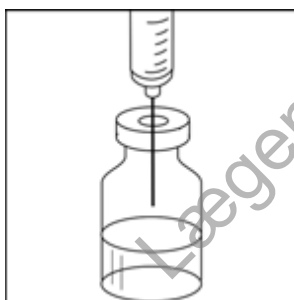


figur 3
b

4. Brug en 1 ml eller 2 ml gradueret sprøjte med en 19G eller bredere kanyle til udtrækning af solvensen fra hætteglasset. Fjern kanylebeskyttelsen og fyld sprøjten med en luftmængde, der er lig med den nødvendige mængde solvens til injektionsvæske, hvilket gør det lettere at udtrække solvensen:

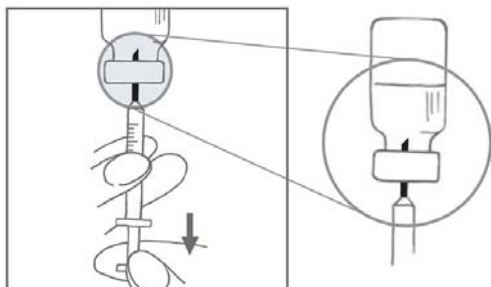
- 0,7 ml i en 1 ml gradueret sprøjte for Somatropin Biopartners 10 mg
- 1,2 ml i en 2 ml gradueret sprøjte for Somatropin Biopartners 20 mg

Før kanylen gennem midten af gummiproppen på hætteglasset med solvens, og injicer al luften ind i hætteglasset.



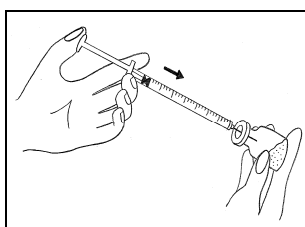
figur 4

5. Vend hætteglasset på hovedet med sprøjten inden i hætteglasset, og anbring kanylespiden i solvensen som vist i figur 5. Træk langsomt den nødvendige mængde solvens ud. Bank let på sprøjten for at fjerne eventuelle bobler. Tryk forsigtigt stemplet op, indtil alle bobler er fjernet fra sprøjten og kanylen. Fortsæt med at fylde sprøjten med den korrekte mængde solvens til injektionsvæske som beskrevet i teksten til figur 4 ovenfor. Træk sprøjtekanylen ud af hætteglasset. Brug ikke eventuel resterende solvens til en ny tilberedning!



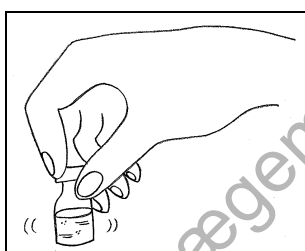
figur 5

6. Injicer hele indholdet af sprøjten i hætteglasset med pulver, og hold sprøjten mod hætteglassets væg. Træk sprøjten ud og bortskaf den.



figur 6

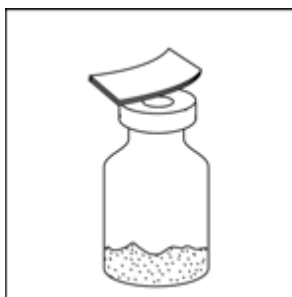
7. Sving hætteglasset kraftigt uden at berøre gummitoppen med fingrene, indtil indholdet er helt blandet. Dette tager sædvanligvis ca. 60 sekunder, men kan tage op til 90 sekunder. Hold ikke op med at svinge hætteglasset, før suspensionen ser ensartet ud, er hvid og alt pulveret i bunden er opløst. Brug opløsningen omgående, da suspensionen kan bundfælde sig, hvis den får lov at stå hen. Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker, at det ikke kan blandes ordentligt.



figur 7

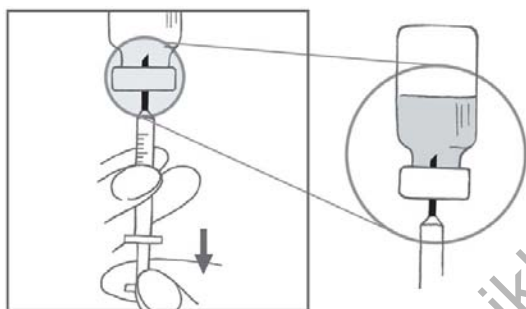
Udtrækning af suspensionen

8. Rengør gummiproppen igen med en ubrugt spritserviet.
Tag en ny sprøjte med en 26G kanyle. Fjern kanylebeskyttelsen. Før kanylen lige ned i midten af hætteglassets gummiprop og ind i suspensionen.



figur 8

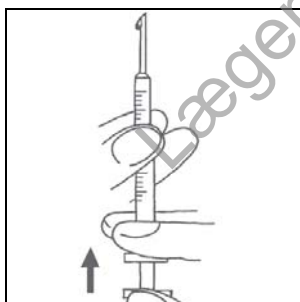
9. Vend hætteglasset på hovedet med sprøjten i hætteglasset, og anbring kanylespiden i suspensionen som vist i figur 9. Træk langsomt suspensionen ud. Da det er en tyk blanding, vil sprøjten muligvis fyldes langsomt. Hvis strømmen stopper, eller der kommer bobler, kan du banke let på sprøjten med fingrene. Tryk forsigtigt på stemplet for at komme af med boblerne. Fortsæt dernæst med at fylde sprøjten med den korrekte mængde suspension som anvist af din læge. Træk sprøjten ud af hætteglasset.



figur 9

Injektion af suspensionen

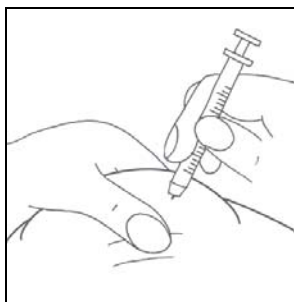
10. Bank forsigtigt på sprøjten for at fjerne små luftbobler. Hold sprøjten opret. Tryk forsigtigt på stemplet, indtil en lille dråbe suspension kommer til syne for enden af kanylen.



figur 10

11. Rengør injektionsstedet med en ubrugt spritserviet. Rør ikke ved kanylen, og lad den ikke få kontakt med nogen overflader før injektionen.

12. Klem forsigtigt den rensede hud, så der dannes en fold. Hold folden mellem tommel- og pegefinger under hele injektionen. Hold godt fast om sprøjten med fingrene. Før kanylen i hele dens længde ind i hudfolden i en højrevinkel (90 grader) som vist i figur 12.



figur 12

13. Injicer suspensionen over en periode på 5 sekunder ved forsigtigt at trykke stemplet, indtil sprøjten er tom. Slip langsomt huden under injektionen. Vent et par sekunder efter injektionen, og træk dernæst forsigtigt kanylen ud med stemplet stadigvæk trykket i bund. Tryk forsigtigt på injektionsstedet med en tør gaze eller en vattampon. Hvis der kommer en dråbe blod, vedligeholdes trykket i et øjeblik. Sæt et hæfteplaster på injektionsstedet.

Suspensionen er kun til umiddelbar engangsbrug. Eventuel resterende suspension efter injektionen skal bortskaffes.

14. Bortskaf alle brugte kanyler og sprøjter på sikker vis efter en enkelt anvendelse.

Hvis du har brugt for meget Somatropin Biopartners

Hvis du bruger for meget Somatropin Biopartners, skal du kontakte din læge.

Hvis du har brugt for meget af denne medicin, kan dit blodsukker først falde og blive for lavt. Dernæst kan det stige og blive for højt. Langvarig overdosering kan forårsage en større vækst end normalt af ører, næse, læber, tunge og kindben.

Hvis du har glemt at bruge Somatropin Biopartners

Denne medicin bruges en gang ugentligt. Det er vigtigt at bruge hver dosis på det fastlagte tidspunkt. Hvis du glemmer en dosis, skal du kontakte din læge, som vil hjælpe dig med at fastlægge en ny dosisplan. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Somatropin Biopartners

Spørg din læge til råds, før du stopper behandlingen. Afbrydelse eller tidligt ophør af behandling med denne medicin kan gøre behandlingen med denne medicin mindre vellykket.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger, der forekom hyppigt (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer) var hævelse på injektionsstedet og udvikling af stoffer(antistoffer) i blodet, der binder til væksthormonet. Bivirkningerne var generelt forbigående og milde til moderate i sværhedsgrad.

Udvikling af nye svulster eller genopdukken af tidligere eksisterende svulster er blevet indberettet under behandling med væksthormoner. Det er ukendt, hvor ofte dette forekommer, men hvis du har mistanke om, at det er tilfældet, skal du kontakte din læge, da behandlingen muligvis skal stoppes.

Bivirkninger kan forekomme med følgende frekvens:

Almindelig, kan påvirke op til 1 ud af 10 personer træthed eller vægtstigning pga. en underaktiv skjoldbruskkirtel

- nedsat binyrefunktion (hvilket kan vise sig som træthed)
- mild stigning i blodsukkeret
- hovedpine, letargi (mangel på energi), svimmelhed
- opkastning, mavesmerter
- misfarvning af huden
- smerter i leddene, arme og ben
- smerter, misfarvning, hævelse, forhærdning, rødmen eller varmfølelse på injektionsstedet
- vævshævelse
- feber
- ændringer i blodniveauerne af visse hormoner

Sjælden, kan påvirke op til 1 ud af 100 personer

- unormal fornemmelse, f.eks. prikken, snurren og kløe
- højt blodtryk

Meget sjælden, kan påvirke op til 1 ud af 1.000 personer

- søvnighed
- forstørrelse af det mandlige bryst

Ikke kendt, kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- en nedsat respons på insulin (insulinresistens)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og kartonen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevaringsforhold for det uåbnede produkt

Opbevares i køleskab (2°C-- 8°C). Må ikke nedfryses.

Opbevaringstid efter rekonstitution med solvens

Efter tilberedning skal produktet anvendes omgående.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Somatropin Biopartners indeholder:

Aktivt stof: somatropin.

- **Somatropin Biopartners 10 mg:** Et hætteglas med pulver giver 10 mg somatropin, svarende til 30 IE. Efter tilberedning indeholder 0,5 ml suspension 10 mg somatropin (20 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 20 mg:** Et hætteglas med pulver giver 20 mg somatropin, svarende til 60 IE. Efter tilberedning indeholder 1 ml suspension 20 mg somatropin (20 mg/ml).

Øvrige indholdsstoffer: natriumhyaluronat, æg-phospholider, natriumdihydrogenphosphat, vandfri og dinatriumphosphat, vandfri.

Udseende og pakningsstørrelser

Somatropin Biopartners er et pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension. Pulveret er hvidt til næsten hvidt, solvensen er en klar væske.

- **Somatropin Biopartners 10 mg:** 10 mg (30 IE) somatropin som pulver i et hætteglas lukket med en prop (butylgummi) og et lysegrønt flip-off låg (aluminium og plastik) og 1,5 ml solvens (mellemkædede triglycerider) i et hætteglas med en prop (butylgummi). Pakningsstørrelse på 1 hætteglas med pulver og 1 hætteglas med solvens og 4 hætteglas med pulver og 4 hætteglas med solvens.
- **Somatropin Biopartners 20 mg:** 20 mg (60 IE) somatropin som pulver i et hætteglas lukket med en prop (butylgummi) og et grønt flip-off låg (aluminium og plastik) og 1,5 ml solvens (mellemkædede triglycerider) i et hætteglas med en prop (butylgummi). Pakningsstørrelse på 1 hætteglas med pulver og 1 hætteglas med solvens og 4 hætteglas med pulver og 4 hætteglas med solvens.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland
Tlf.: +49 (0)7121 948 7756
Fax: +49 (0)7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

Fremstiller

BIOTON S.A.
Macierzysz, 12, Poznanska, Str.,
05-850 Ozarow Mazowiecki,
Polen

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.