

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Somatropin Biopartners 2 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass gir 2 mg somatropin* (tilsvarer 6 IE).

Etter rekonstituering inneholder 0,2 ml suspensjon 2 mg somatropin (10 mg/ml).

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Hvitt eller nesten hvitt pulver. Oppløsningsvæsken er en klar, oljeaktig væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Somatropin Biopartners er indisert til erstatningsterapi av endogent veksthormon hos voksne med veksthormonmangel (GHD) oppstått i barndommen eller i voksen alder.

Oppstått i voksen alder: Pasienter med GHD i voksen alder er pasienter med kjent hypotalamus-/hypofysepatologi og kjent mangel på minst ett hypofysehormon bortsett fra prolaktin. Pasientene bør gjennomgå en egnet dynamisk testing for å diagnostisere eller utelukke GHD. Oppstått i barndommen: For pasienter med isolert GHD i barndommen (ingen påvist hypotalamus-/hypofysepatologi eller kraniebestråling), anbefales det å gjennomføre to dynamiske tester etter at pasientene er ferdig utvokst, bortsett fra for personer som har lav konsentrasjon av insulinlignende vekstfaktor-I (IGF-I) (< -2 standardavviks-score (SDS)), som kan vurderes for én test. Cut-off-grensen til den dynamiske testen skal være streng.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med veksthormon skal utføres og overvåkes av leger som har tilstrekkelig erfaring i diagnostisering og behandling av pasienter med GHD.

Dosering

Somatropin Biopartners skal administreres subkutan med en suspensjonskonsentrasjon på 10 mg/ml.

Startdose

Vanligvis 2 mg én gang i uken for alle pasienter bortsett fra kvinnelige pasienter som får oral østrogenbehandling, som skal få 3 mg én gang i uken. Det kan være nødvendig med lavere doser hos eldre eller overvektige pasienter.

Kjønn	Startdose
Mann	2 mg (6 IE)
Kvinne (som ikke får oral østrogenbehandling)	2 mg (6 IE)
Kvinne (som får oral østrogenbehandling)	3 mg (9 IE)

Dosejustering

I begynnelsen skal pasientenes IGF-I –nivå vurderes med 3–4 ukers mellomrom inntil IGF-I SDS er i målområdet på -0,5 til + 1,5. Det skal tas prøver 4 dager etter foregående dose (dag 4). Det kan være nødvendig med gjentatte dosejusteringer avhengig av pasientenes respons på IGF-I. IGF-I-nivået skal justeres som angitt under.

IGF-I SDS	Endring i forhold til tidligere dose	Dosejustering per gang
IGF-I SDS lavere enn -1	Øke	+1,5 mg (kvinner på oral østrogenbehandling) +1,0 mg (alle andre pasienter)
IGF-I SDS innenfor området -1 til + 1 og lavere enn 1 SD-økning fra baseline	Øke	+1,5 mg (kvinner på oral østrogenbehandling) +1,0 mg (alle andre pasienter)
IGF-I SDS innenfor området -1 til + 1 med mer enn 1 SDS-økning fra baseline	Opprettholde	Ingen
IGF-I SDS innenfor området +1 til +2	Opprettholde eller redusere avhengig av klinisk status	Ingen eller -0,5 mg (alle pasienter)
IGF-I SDS større enn +2	Redusere	-0,5 mg (alle pasienter)

IGF-I = insulinlignende vekstfaktor-I, SDS = standardavviks-score.

Omregning fra påkrevet dose til injeksjonsvolum og styrke på hetteglasset

Somatropindose (mg)	hetteglass og oppløsningsvæske for forberedelse av én dose*	Injeksjonsvolum (ml)
1	et hetteglass med 2 mg rekonstituert i 0,4 ml oppløsningsvæske	0,1
1,5		0,15
2		0,2

* Hvert hetteglass inneholder en overfylling av somatropin for uttrekking av riktig mengde somatropin når den er rekonstituert (se pkt. 6.6).

For andre doser er hetteglass med 4 eller 7 mg somatropin tilgjengelige.

Bruk laveste effektive dose. Behandlingsmålet er en IGF-I-konsentrasjon mellom -0,5 og +1,5 SDS av alderskorrigert gjennomsnitt.

For å nå det fastsatte behandlingsmålet, er det mulig at menn har behov for lavere doser veksthormon enn kvinner. Kvinner som får administrert østrogen oralt, må ha høyere doser. Det kan observeres en økt følsomhet overfor veksthormon (uttrykt som endringer i IGF-I per dose veksthormon) over tid, spesielt hos menn. Nøyaktigheten av dosen med veksthormon må derfor kontrolleres hver 6. måned.

Dosering av somatropin bør reduseres ved vedvarende ødem eller alvorlig parestesi, for å unngå utvikling av karpaltunnelsyndrom.

Dosen kan reduseres gradvis med 0,5 mg av gangen. Dersom symptomene som fører til dosereduksjon opphører, kan legen vurdere å opprettholde dosen på det reduserte nivået eller øke den i henhold til skjemaet for dosejustering beskrevet over. Dersom symptomene kommer tilbake etter økning av dosen, skal dosen opprettholdes på den tidligere lave dosen.

Spesielle populasjoner

Eldre mennesker

Det er begrenset erfaring med behandling med somatropin hos pasienter over 60 år. Størrelsen på den nødvendige dosen kan synke med økende alder.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Det foreligger ingen informasjon om pasienter med nyre- eller leversvikt og det er derfor ikke mulig å gi spesielle doseringsanbefalinger.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen relevant bruk av Somatropin Biopartners 2 mg i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen langvarig behandling av vekstsvikt som skyldes utilstrekkelig sekresjon av endogent veksthormon. For behandling av barn og ungdom fra 2 til 18 år skal det brukes hetteglass à 10 mg og à 20 mg av dette legemidlet.

Administrasjonsmåte

Pasienten eller pleieren skal få opplæring i administrasjonsprosedyren før (egen)injeksjon.

Somatropin Biopartners skal administreres subkutan én gang i uken. Injeksjonen skal gjøres umiddelbart etter rekonstituering av suspensjonen.

Subkutan injeksjon skal alltid administreres på samme tidspunkt på dagen for å øke compliance, og injeksjonsstedet bør varieres for å forhindre lipoatrofi.

For instruksjoner om rekonstituering av legemidlet før administrasjon, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene, se pkt. 6.1.
- Somatropin skal ikke brukes ved påvist aktiv tumor. Intrakraniell tumor skal være inaktiv, og anti-tumorbehandling skal være fullført før start med veksthormonbehandling. Behandling skal avbrytes ved påvist (gjen)vekst av tumor.
- Pasienter med akutt kritisk sykdomstilstand som følge av komplikasjoner etter åpen hjerte- eller bukkirurgi, multiple traumer, akutt respirasjonssvikt eller lignende tilstander skal ikke behandles med Somatropin.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Maligniteter

Pasienter med tidligere tumorer skal ha en rutineundersøkelse for å fastsette framgang eller tilbakefall.

Benign intrakraniell hypertensjon

I tilfeller med alvorlig eller tilbakevendende hodepine, synsforstyrrelser, kvalme og/eller oppkast anbefales det å utføre funduskopi med henblikk på papilleødem. Dersom papilleødem diagnostiseres, bør diagnosen benign intrakraniell hypertensjon vurderes, og hvis det er mulig bør veksthormonbehandlingen avbrytes. Det foreligger ikke per i dag tilstrekkelig dokumentasjon for å veilede vedrørende kliniske beslutninger for pasienter med tidligere intrakraniell hypertensjon. Hvis veksthormonbehandling gjenopptas, er det nødvendig med nøye overvåkning av symptomer på intrakraniell hypertensjon.

Insulinsensitivitet

Pasienter som behandles med somatropin bør overvåkes for tegn på glukoseintoleranse, siden humant veksthormon (hGH) kan føre til insulinresistens og hyperglykemi. For pasienter med diabetes mellitus kan det være nødvendig å justere insulindosen etter behandlingsstart med et somatropin. Pasienter med diabetes, glukoseintoleranse eller med risikofaktorer for diabetes, bør overvåkes nøye ved behandling med somatropin.

Tyreoideafunksjon

Veksthormon øker den ekstratyreoidale omdannelsen av T4 til T3, som kan føre til en reduksjon i T4-serumkonsentrasjon og en økning i T3-serumkonsentrasjon. Pasienter med sentral subklinisk hypotyreoidisme kan utvikle hypotyreoidisme etter å ha startet behandling med veksthormon. Feilbehandling av hypotyreoidisme kan hindre optimal respons på somatropin. Pasienter med hypopituitarisme som får erstatningsbehandling med tyroksin, kan utvikle hyperpituitarisme. Tyreoideafunksjonen må derfor overvåkes nøye hos alle pasienter.

Adrenal funksjon

Veksthormonbehandling kan fremme utvikling av adrenalinsuffisiens og potensielle fatale binyrekriser hos pasienter med organisk GHD eller idiopatisk panhypopituitarisme. Det er derfor ytterst nødvendig å vurdere baseline og stressdoser av glukokortikoider som må justeres ved start med veksthormonbehandling.

Voksne med GHD oppstått i barndommen

Unge voksne pasienter med lukkede epifyser, som tidligere er blitt behandlet som barn for GHD bør gjennomgå en revurdering for GHD ved bruk av kriteriene for voksne pasienter (se pkt. 4.1) for erstatningsterapi med anbefalte doser for voksne.

Andre forsiktighetsregler

Dette legemidlet er ikke indisert for behandling av pasienter med vekstsvikt som skyldes Prader-Willi-syndrom, med mindre disse pasientene også er diagnostisert med GHD. Det finnes rapporter om søvnapné og plutselig død etter start med veksthormonbehandling hos pasienter med Prader-Willi-syndrom, som hadde én eller flere av følgende risikofaktorer: alvorlig fedme, historie med luftveisobstruksjon eller søvnapné, eller uidentifisert luftveisinfeksjon.

Hypoglykemi kan inntreffe etter utilsiktet intramuskulær injeksjon.

Antistoffer

Noen pasienter kan utvikle antistoffer mot legemidlet. Somatropin Biopartners har induisert dannelsen av antistoffer hos omtrent 4 % av voksne pasienter. Bindingskapasiteten til disse antistoffene er lav og kliniske konsekvenser forbundet med denne dannelsen er ikke påvist.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Overdreven bruk av glukokortikoider kan hindre virkningen av hGH. For pasienter som samtidig får behandling med glukokortikoider kreves nøyaktig dosejustering.

Veksthormoner øker den ekstratyreoidale omdannelsen av tyroksin (T4) til trijodtyronin (T3) og kan avdekke sentral hypotyreoidisme. Det kan derfor bli nødvendig å starte med eller justere substitusjonsbehandling med tyroksin.

Veksthormoner reduserer omdannelsen av kortison til kortisol og kan avdekke tidligere uoppdaget sentral hypoadrenalisme eller gjøre lave substitusjonsdoser med glukokortikoider uvirksomme.

Det kan være nødvendig med en høyere dose somatropin for å oppnå behandlingsmålet hos kvinner som tar oral østrogen, se pkt. 4.2.

Pasienter som tar insulin mot diabetes mellitus bør overvåkes nøye under behandling med somatropin. Siden hGH kan indusere en tilstand med insulinresistens, kan det være nødvendig med justering av insulindosen.

Administrasjon av somatropin kan øke clearance av forbindelser som er kjent for å metaboliseres av cytokrom P450-isoenzymer. Clearance av forbindelser som metaboliseres av cytokrom P450 3A4 (f.eks. kjønnshormoner, kortikosteroider, antikonvulsiva og ciklosporin) kan øke, noe som kan resultere i lavere plasmanivåer av disse forbindelsene. Den kliniske betydningen av dette er ukjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Somatropin Biopartners er ikke anbefalt hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av dette legemidlet hos gravide kvinner. En begrenset mengde data på eksponering overfor somatropinblandinger tidlig i svangerskapet indikerer ikke uønskede svangerskapsutfall. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Under normal graviditet falt nivåene for pituitært veksthormon betydelig etter 20 ukers svangerskap, og ble erstattet med veksthormon fra placenta etter 30 uker. På bakgrunn av dette er det usannsynlig at fortsatt erstatningsterapi med somatropin vil være nødvendig hos kvinner med veksthormonsvikt i løpet av tredje trimester av svangerskapet. Somatropin Biopartners er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ikke utført kliniske studier med Somatropin Biopartners hos kvinner som ammer. Det er ukjent om somatropin utskilles i morsmelk, men absorpsjon av intakt protein fra gastrointestinaltrakten til spedbarnet er usannsynlig. Det bør utvises forsiktighet ved administrering av dette legemidlet til ammende kvinner.

Fertilitet

Studier på dyr med andre somatropinformuleringer har påvist bivirkninger, men tilgjengelige ikke-kliniske data ansees som utilstrekkelige for å kunne trekke sikre konklusjoner om bruk hos mennesker (se punkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Somatropin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Kliniske undersøkelser omfattet omtrent 530 pasienter som ble behandlet med Somatropin Biopartners. Oppståtte bivirkninger var stort sett forbigående og alvorlighetsgraden var generelt mild til moderat. Somatropin Biopartners' sikkerhetsprofil er generelt i samsvar med den velkjente sikkerhetsprofilen ved daglig behandling med veksthormon. De hyppigst rapporterte bivirkningene var forbundet med reaksjoner på administrasjonsstedet, perifert ødem, hodepine, myalgi, artralgi, parestesi, hypotyreoidisme og redusert fritt tyroksin.

Ordnet liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger ble observert ved behandling med Somatropin Biopartners i en 6-måneders kontrollert klinisk studie med 151 voksne pasienter med GHD oppstått i voksen alder eller i barndommen og i en 6-måneders ekstensjonsstudie. Ytterligere rapporter basert på utgitt informasjon for daglig behandling med veksthormoner er angitt med stjerne.

Frekvensen av bivirkningene oppført under er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Vanlige: Herpes simplex

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkl. cyster og polypper)

Vanlige: Neoplasme-progresjon (1 tilfelle av neoplasme-progresjon hos en kvinnelig pasient med en historie av nevrofibromatose og strålingsterapi), acrochordon, kraniofaryngeom

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: Redusert eller økt mengde hvite blodceller, økt glykosylert hemoglobin, redusert hemoglobin

Forstyrrelser i immunsystemet

Vanlige: Antistoffdannelse mot veksthormon

Endokrine sykdommer

Vanlige: Binyreinsuffisiens, redusert fritt tyroksin, redusert fritt trijodtyronin, økt TSH i blodet, hypotyreoidisme*

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært vanlige: Mild hyperglemi*

Vanlige: Ikke-diabetisk fastende hyperglykemi, hyperlipidemi, økt insulin i blodet, økt blodkolesterol, redusert natrium i blodet, økte blodtriglyserider, økt blodglukose, økt eller redusert HDL, økt LDL

Ikke kjent: Insulinresistans*

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Søvnløshet

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine

Vanlige: Parestesi, hypoestesi, karpaltunnelsyndrom, svimmelhet, somnolens

Sjeldne: Godartet intrakraniell hypertensjon*

Øyesykdommer

Vanlige: Konjunktivitt, redusert synsskarphet

Sykdommer i øre og labyrint

Vanlige: Svimmelhet

Hjertesykdommer

Vanlige: Takykardi, unormal/uregelmessig hjerterytme

Karsykdommer

Vanlige: Hypertensjon, økt blodtrykk

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: Neseblødning

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Kvalme

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige: Hyperbilirubinemi, kolecystitt, unormal leverprøve

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Opphovning i ansiktet, akne, allergisk dermatitt, hyperhidrose, urticaria, utslett

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Ryggsmarter, smerter i ekstremitetene, artralgi, skuldersmerter, stivhet i skjelettmuskulatur, bensmerter, muskelsvakhet, følelse av tunghet, tendonitt, opphovning i ledd, artritt, smerte i skjelettmuskulatur, myalgi*

Sykdommer i nyre og urinveier

Vanlige: Hematuri, økt urinsyre i blodet, økt blodkreatinin

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Vanlige: Smerte i brystvorter

Mindre vanlige: Gynekomasti*

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Perfert ødem, ødem (lokalt og generalisert)*

Vanlige: Tretthet, smerte, asteni, ødem i ansiktet, lokal opphovning, ødem, tørste, brystsmerte, vektøkning, smerte på administrasjonsstedet

Undersøkelser

Vanlige: Økt blodfosfor, økt eller redusert IGF

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunogenitet

Visse pasienter kan utvikle antistoffer mot rhGH. Somatropin Biopartners har induisert dannelsen av antistoffer hos omtrent 4 % av voksne pasienter. Bindingskapasiteten til disse antistoffene er lav og ingen kliniske konsekvenser forbundet med denne dannelsen er påvist.

Med hensyn til antistoffer mot vertscelleproteiner, ble det funnet lave anti-S. Cerevisiae-protein-antistofftitre på omtrent samme nivå som hos normal ubehandlet populasjon hos noen pasienter som ble behandlet med legemidlet. Det er usannsynlig at dannelsen av antistoffer med lav bindingskapasitet har klinisk betydning.

Maligniteter/tumorer

Det er rapportert om tilfeller av tilbakefall av maligne og benigne tumorer, de-novo og sekundære tumorer i temporalt forhold med somatropinbehandling.

Pediatrik populasjon

Med unntak av reaksjoner på injeksjonsstedet og dannelsen av antistoffer mot rhGH som ble rapportert oftere hos barn enn hos voksne, er sikkerhetsprofilen til Somatropin Biopartners den samme for barn og voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V](#).

4.9 Overdosering

Akutt overdosering kan i første omgang føre til hypoglykemi og deretter til hyperglykemi. På grunn av legemidlets depotvirkninger, kan maksimalt nivå av veksthormon forventes å inntre omtrent 15 timer etter injeksjon, se pkt. 5.2. Overdosering over lang tid kan føre til tegn og symptomer på gigantisme og/eller akromegali i samsvar med kjente virkninger av overdoser av hGH.

Behandling er symptomatisk og støttende. Det finnes ingen antidot for overdose av somatropin. Det anbefales å overvåke tyreoidfunksjonen etter en overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofyse-, hypothalamushormoner og analoger, somatropin og somatropinagonister; ATC-kode: H01AC01

Somatropinen i dette legemidlet er et polypeptidhormon fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. Det har 191 aminosyrerester og en molekylvekt på 22 125 dalton. Aminosyresekvensen i virkestoffet er identisk med aminosyresekvensen til hGH fra hypofysen. Somatropin syntetiseres i gjærsoppceller (*Saccharomyces cerevisiae*).

Virkningsmekanisme

De biologiske effektene av somatropin er ekvivalente med effektene til hGH fra hypofysen.

Somatropin fremmer cellulær proteinsyntese og nitrogenretensjon. Hovedeffekten til somatropin hos barn er stimulering av vekstplater i lange ben.

Farmakodynamiske effekter:

Somatropin stimulerer lipidmetabolismen, øker plasmanivået av fettsyrer og HDL-kolesterol (lipoprotein med høy tetthet) og senker total kolesterol i plasma.

Somatropinbehandling har en fordelaktig virkning på kroppssammensetningen hos pasienter med GHD, ved at kroppens fettbeholdning reduseres og den fettfrie kroppsmassen økes. Langtidsbehandling av pasienter med veksthormonmangel øker benmineraltettheten.

Somatropin kan indusere insulinresistens. Store doser av somatropin kan ha negativ effekt på glukosetoleransen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt hos voksne med GHD ble undersøkt i en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert multisenterstudie med parallelle grupper (fase 3). Denne hovedstudien omfattet 151 voksne med GHD oppstått i barndommen eller i voksen alder, og varte i 6 måneder. Etter 6 måneder med ukentlig behandling med Somatropin Biopartners, var det en statistisk signifikant reduksjon av fettmasse på 1,6 kg hos gruppen behandlet med Somatropin Biopartners sammenlignet med placebogruppen. Det ble observert en lignende forbedring for sekundære effektendepunkter, det vil si økning i fettfri kroppsmasse, serum IGF-I og IGF-I SDS. Virkningene vedvarte i hele oppfølgingsperioden på 6 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter gjentatt ukentlig subkutan administrering av en gjennomsnittlig dose på 4,4 mg somatropin depot hos voksne med GHD var C_{max} og t_{max} for plasma hGH henholdsvis omtrent 4,5 ng / ml og 15 timer. Tilsynelatende terminal halveringstid var ca 16,8 timer hos voksne, som antakeligvis avspeiler langsom absorpsjon fra injeksjonsstedet.

T_{max} og halveringstiden var lenger etter administrasjon av Somatropin Biopartners enn når produkter med umiddelbar frisetting øyeblikkelig deponering tidligere var blitt administrert én gang daglig til de samme pasientene, og avspeilet Somatropin Biopartners langsommere og mer langvarige frisetting av hGH fra injeksjonsstedet.

Distribusjon

Det er ikke observert noen akkumulering av hGH etter flere doser av dette legemidlet.

Biotransformasjon / Eliminasjon

Metaboliseringen av hGH omfatter klassisk proteinkatabolisering i både lever og nyre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske farmakokinetiske og farmakodynamiske studier hos hunder og unge aper viste at Somatropin Biopartners ga langsom frisetting av rekombinant hGH og økte serum IGF-I i en lengre periode på 5-6 dager.

Ikke-kliniske data for Somatropin Biopartners indikerte ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

Dyrestudier med somatropin er ikke tilstrekkelige for å vurdere potensialet for reproduksjonstoksitet. Studier av reproduksjonstoksitet utført med andre somatropinlegemidler påviste ingen økt risiko for bivirkninger for embryo eller foster. Høyere doser enn terapeutisk dose hos mennesker har vist bivirkninger på reproduksjonsfunksjonen hos rotter av begge kjønn samt hos hannhunder, muligens gjennom forstyrrelse av hormonell regulering. Det ble ikke observert bivirkninger hos kaniner og aper.

Det er ikke gjennomført langtidsstudier av karsinogenitet med Somatropin Biopartners. Det finnes ingen spesifikke studier av lokal toleranse hos dyr etter subkutan injeksjon. Data fra toksisitetsstudier med gjentatt dosering påviste opphovning og inflammatorisk infiltrat på injeksjonsstedene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver:

Natriumhyaluronat

Eggfosfolipider

Natriumdihydrogenfosfat, vannfritt

Dinatriumfosfat, vannfritt.

Oppløsningsvæske:

Triglyserider av middels kjedelengde.

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter rekonstituering: Av mikrobiologiske hensyn må produktet brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser for det rekonstituerte legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver: Hetteglass (type I) lukket med butylgummipropp og gult vippelukk (aluminium og plast).

Oppløsningsvæske: Hetteglass (type I) lukket med butylgummipropp og vippelukk (aluminium og plast).

Hvert hetteglass med pulver gir 2 mg somatropin. Hvert hetteglass med oppløsningsvæske inneholder 1,5 ml væske.

Pakningsstørrelse: 4 hetteglass med pulver og 4 hetteglass med oppløsningsvæske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering

Somatropin Biopartners 2 mg skal rekonstitueres i 0,4 ml oppløsningsvæske.

Suspensjonen skal være homogen og hvit.

Hetteglasset inneholder en overfylling av somatropinpulver slik at det kan trekkes ut opptil 2 mg (0,2 ml suspensjon) somatropin når den er rekonstituert.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Bruk aseptiske teknikker ved rekonstituering og fortynning for å sikre at den tilberedte suspensjonen er steril. Varm opp hetteglasset med oppløsningsvæske til romtemperatur, og knips på og ryst hetteglasset med pulver til pulveret beveger seg fritt. Etter at beskyttelseshetten på begge hetteglassene er fjernet, skal gummiproppene rengjøres med alkoholtørk. Bruk en 19-gauge 1 ml gradert sprøyte eller bredere nål for å trekke ut injeksjonsvæsken fra hetteglasset. Sprøyten skal fylles med et luftvolum som tilsvarer nødvendig volum av injeksjonsvæsken, og luften skal injiseres i hetteglasset med oppløsningsvæske for å gjøre det lettere å trekke ut injeksjonsvæsken. Snu hetteglasset opp ned, med sprøyten i og sprøytespissen i injeksjonsvæsken. Knips forsiktig på hetteglasset for å fjerne eventuelle bobler. Trekk stemplet forsiktig oppover, helt til alle boblene er fjernet fra sprøyten og nålen. Fyll sprøyten med riktig volum injeksjonsvæske som angitt over og trekk deretter sprøytespissen ut av hetteglasset. Eventuelle rester av injeksjonsvæske skal ikke brukes til en annen forberedelse.

Hold nålen mot innsiden av veggen på hetteglasset og injiser alt innholdet i sprøyten i hetteglasset med pulver. Uten å berøre gummien øverst på hetteglasset skal hetteglasset rystes godt til innholdet er helt blandet. Dette tar omtrent 60 sekunder, men kan ta opptil 90 sekunder. Ikke stans rystingen før suspensjonen er homogen, hvit og alt pulveret på bunnen er løst opp. Etter rekonstituering skal legemidlet brukes øyeblikkelig før sedimentering inntreffer. Hvis suspensjonen ikke brukes øyeblikkelig, kan den rekonstitueres ved å rystes umiddelbart før injeksjon. Trekk ut riktig volum med en steril sprøyte ved hjelp av en 26-gauge steril nål: Sett hetteglasset opp ned med sprøyten i, og plasser sprøytespissen i suspensjonen som deretter trekkes forsiktig ut. Knips forsiktig på sprøyten for å fjerne små luftbobler. Pulveret skal blandes homogent i injeksjonsmidlet før administrering. Hold sprøyten rett opp og trykk lett på stemplet til det vises en liten dråpe injeksjonsvæske på enden av nålen. Rengjør injeksjonsstedet med et alkoholtørk og injiser suspensjonen i løpet av 5 sekunder.

Detaljert informasjon om administrering av dette legemidlet er gitt i pkt. 3 i pakningsvedlegget.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/849/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.08.2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Somatropin Biopartners 4 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass gir 4 mg somatropin* (tilsvarer 12 IE)

Etter rekonstituering inneholder 0,4 ml suspensjon 4 mg somatropin (10 mg/ml).

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Hvitt eller nesten hvitt pulver. Oppløsningsvæsken er en klar, oljeaktig væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Somatropin Biopartners er indisert til erstatningsterapi av endogent veksthormon hos voksne med veksthormonmangel (GHD) oppstått i barndommen eller i voksen alder.

Oppstått i voksen alder: Pasienter med GHD i voksen alder er pasienter med kjent hypotalamus-/hypofysepatologi og kjent mangel på minst ett hypofysehormon bortsett fra prolaktin. Pasientene bør gjennomgå en egnet dynamisk testing for å diagnostisere eller utelukke GHD.

Oppstått i barndommen: For pasienter med isolert GHD i barndommen (ingen påvist hypotalamus-/hypofysepatologi eller kraniebestråling), anbefales det å gjennomføre to dynamiske tester etter at pasientene er ferdig utvokst, bortsett fra for personer som har lav konsentrasjon av insulinlignende vekstfaktor-I (IGF-I) (< -2 standardavviks-score (SDS)), som kan vurderes for én test. Cut-off-grensen til den dynamiske testen skal være streng.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med veksthormon skal utføres og overvåkes av leger som har tilstrekkelig erfaring i diagnostisering og behandling av pasienter med GHD.

Dosering

Somatropin Biopartners skal administreres subkutan med en suspensjonskonsentrasjon på 10 mg/ml.

Startdose

Vanligvis 2 mg én gang i uken for alle pasienter bortsett fra kvinnelige pasienter som får oral østrogenbehandling, som skal få 3 mg én gang i uken. Det kan være nødvendig med lavere doser hos eldre eller overvektige pasienter.

Kjønn	Startdose
Mann	2 mg (6 IE)
Kvinne (som ikke får oral østrogenbehandling)	2 mg (6 IE)
Kvinne (som får oral østrogenbehandling)	3 mg (9 IE)

Dosejustering

I begynnelsen skal pasientenes IGF-I –nivå vurderes med 3–4 ukers mellomrom inntil IGF-I SDS er i målområdet på -0,5 til +1,5. Det skal tas prøver 4 dager etter foregående dose (dag 4). Det kan være nødvendig med gjentatte dosejusteringer avhengig av pasientenes respons på IGF-I. IGF-I-nivået skal justeres som angitt under.

IGF-I SDS	Endring i forhold til tidligere dose	Dosejustering per gang
IGF-I SDS lavere enn -1	Øke	+1,5 mg (kvinner på oral østrogenbehandling) +1,0 mg (alle andre pasienter)
IGF-I SDS innenfor området -1 til +1 og lavere enn 1 SD-økning fra baseline	Øke	+1,5 mg (kvinner på oral østrogenbehandling) +1,0 mg (alle andre pasienter)
IGF-I SDS innenfor området -1 til +1 med mer enn 1 SDS-økning fra baseline	Opprettholde	Ingen
IGF-I SDS innenfor området +1 til +2	Opprettholde eller redusere avhengig av klinisk status	Ingen eller -0,5 mg (alle pasienter)
IGF-I SDS større enn +2	Redusere	-0,5 mg (alle pasienter)

IGF-I = insulinlignende vekstfaktor-I, SDS = standardavviks-score.

Omregning fra påkrevet dose til injeksjonsvolum og styrke på hetteglasset

Somatropindose (mg)	hetteglass og oppløsningsvæske for forberedelse av én dose*	Injeksjonsvolum (ml)
2,5	et hetteglass med 4 mg rekonstituert i 0,6 ml oppløsningsvæske	0,25
3		0,3
3,5		0,35
4		0,4

* Hvert hetteglass inneholder en overfylling av somatropin for uttrekking av riktig mengde somatropin når den er rekonstituert (se pkt. 6.6).

For andre doser er hetteglass med 2 eller 7 mg somatropin tilgjengelige.

Bruk laveste effektive dose. Behandlingsmålet er en IGF-I-konsentrasjon mellom -0,5 og +1,5 SDS av alderskorrigert gjennomsnitt.

For å nå det fastsatte behandlingsmålet, er det mulig at menn har behov for lavere doser veksthormon enn kvinner. Kvinner som får administrert østrogen oralt må ha høyere doser. Det kan observeres en økt følsomhet overfor veksthormon (uttrykt som endringer i IGF-I per dose veksthormon) over tid, spesielt hos menn. Nøyaktigheten av dosen med veksthormon må derfor kontrolleres hver 6. måned.

Dosering av somatropin bør reduseres ved vedvarende ødem eller alvorlig parestesi, for å unngå utvikling av karpaltunnelsyndrom.

Dosen kan reduseres gradvis med 0,5 mg av gangen. Dersom symptomene som fører til dosereduksjon opphører, kan legen vurdere å opprettholde dosen på det reduserte nivået eller øke den i henhold til skjemaet for dosejustering beskrevet over. Dersom symptomene kommer tilbake etter økning av dosen, skal dosen opprettholdes på den tidligere lave dosen.

Spesielle populasjoner

Eldre mennesker

Det er begrenset erfaring med behandling med somatropin hos pasienter over 60 år. Størrelsen på den nødvendige dosen kan synke med økende alder.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Det foreligger ingen informasjon om pasienter med nyre- eller leversvikt og det er derfor ikke mulig å gi spesielle doseringsanbefalinger.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen relevant bruk av Somatropin Biopartners 4 mg i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen langvarig behandling av vekstsvikt som skyldes utilstrekkelig sekresjon av endogent veksthormon. For behandling av barn og ungdom fra 2 til 18 år skal det brukes hetteglass à 10 mg og à 20 mg av dette legemidlet.

Administrasjonsmåte

Pasienten eller pleieren skal få opplæring i administrasjonsprosedyren før egeninjeksjon.

Somatropin Biopartners skal administreres subkuttant én gang i uken. Injeksjonen skal gjøres umiddelbart etter rekonstituering av suspensjonen.

Subkutan injeksjon skal alltid administreres på samme tidspunkt på dagen for å øke compliance, og injeksjonsstedet bør varieres for å forhindre lipoatrofi.

For instruksjoner om rekonstituering av legemidlet før administrasjon, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene, se pkt. 6.1.
- Somatropin skal ikke brukes ved påvist aktiv tumor. Intrakraniell tumor skal være inaktiv, og anti-tumorbehandling skal være fullført før start med veksthormonbehandling. Behandling skal avbrytes ved påvist (gjen)vekst av tumor.
- Pasienter med akutt kritisk sykdomstilstand som følge av komplikasjoner etter åpen hjerte- eller bukkirurgi, multiple traumer, akutt respirasjonssvikt eller lignende tilstander skal ikke behandles med Somatropin.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Maligniteter

Pasienter med tidligere tumorer skal ha en rutineundersøkelse for å fastsette framgang eller tilbakefall.

Benign intrakraniell hypertensjon

I tilfeller med alvorlig eller tilbakevendende hodepine, synsforstyrrelser, kvalme og/eller oppkast anbefales det å utføre funduskopi med henblikk på papilleødem. Dersom papilleødem diagnostiseres, bør diagnosen benign intrakraniell hypertensjon vurderes, og hvis det er mulig bør veksthormonbehandlingen avbrytes. Det foreligger ikke per i dag tilstrekkelig dokumentasjon for å veilede vedrørende kliniske beslutninger for pasienter med tidligere intrakraniell hypertensjon. Hvis veksthormonbehandling gjenopptas, er det nødvendig med nøye overvåkning av symptomer på intrakraniell hypertensjon.

Insulinsensitivitet

Pasienter som behandles med somatropin bør overvåkes for tegn på glukoseintoleranse, siden humant veksthormon (hGH) kan føre til insulinresistens og hyperglykemi. For pasienter med diabetes mellitus kan det være nødvendig å justere insulindosen etter behandlingsstart med et somatropin. Pasienter med diabetes, glukoseintoleranse eller med risikofaktorer for diabetes, bør overvåkes nøye ved behandling med somatropin.

Tyreoideafunksjon

Veksthormon øker den ekstratyreoidale omdannelsen av T4 til T3, som kan føre til en reduksjon i T4-serumkonsentrasjon og en økning i T3-serumkonsentrasjon. Pasienter med sentral subklinisk hypotyreoidisme kan utvikle hypotyreoidisme etter å ha startet behandling med veksthormon. Feilbehandling av hypotyreoidisme kan hindre optimal respons på somatropin. Pasienter med hypopituitarisme som får erstatningsbehandling med tyroksin, kan utvikle hyperpituitarisme. Tyreoideafunksjonen må derfor overvåkes nøye hos alle pasienter.

Adrenal funksjon

Veksthormonbehandling kan fremme utvikling av adrenalinsuffisiens og potensielle fatale binyrekriser hos pasienter med organisk GHD eller idiopatisk panhypopituitarisme. Det er derfor ytterst nødvendig å vurdere baseline og stressdoser av glukokortikoider som må justeres ved start med veksthormonbehandling.

Voksne med GHD oppstått i barndommen

Unge voksne pasienter med lukkede epifyser, som tidligere er blitt behandlet som barn for GHD bør gjennomgå en revurdering for GHD ved bruk av kriteriene for voksne pasienter (se pkt. 4.1) for erstatningsterapi med anbefalte doser for voksne.

Andre forsiktighetsregler

Dette legemidlet er ikke indisert for behandling av pasienter med vekstsvikt som skyldes Prader-Willi-syndrom, med mindre disse pasientene også er diagnostisert med GHD. Det finnes rapporter om søvnapné og plutselig død etter start med veksthormonbehandling hos pasienter med Prader-Willi-syndrom, som hadde én eller flere av følgende risikofaktorer: alvorlig fedme, historie med luftveisobstruksjon eller søvnapné, eller uidentifisert luftveisinfeksjon.

Hypoglykemi kan inntreffe etter utilsiktet intramuskulær injeksjon.

Antistoffer

Noen pasienter kan utvikle antistoffer mot legemidlet. Somatropin Biopartners har induisert dannelsen av antistoffer hos omtrent 4 % av voksne pasienter. Bindingskapasiteten til disse antistoffene er lav og kliniske konsekvenser forbundet med denne dannelsen er ikke påvist.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Overdreven bruk av glukokortikoider kan hindre virkningen av hGH. For pasienter som samtidig får behandling med glukokortikoider kreves nøyaktig dosejustering.

Veksthormoner øker den ekstratyreoidale omdannelsen av tyroksin (T4) til trijodtyronin (T3) og kan avdekke sentral hypotyreoidisme. Det kan derfor bli nødvendig å starte med eller justere substitusjonsbehandling med tyroksin.

Veksthormoner reduserer omdannelsen av kortison til kortisol og kan avdekke tidligere uoppdaget sentral hypoadrenalisme eller gjøre lave substitusjonsdoser med glukokortikoider uvirksomme.

Det kan være nødvendig med en høyere dose somatropin for å oppnå behandlingsmålet hos kvinner som tar oral østrogen, se pkt. 4.2.

Pasienter som tar insulin mot diabetes mellitus bør overvåkes nøye under behandling med somatropin. Siden hGH kan indusere en tilstand med insulinresistens, kan det være nødvendig med justering av insulindosen.

Administrasjon av somatropin kan øke clearance av forbindelser som er kjent for å metaboliseres av cytokrom P450-isoenzymer. Clearance av forbindelser som metaboliseres av cytokrom P450 3A4 (f.eks. kjønns hormoner, kortikosteroider, antikonvulsiva og ciklosporin) kan øke, noe som kan resultere i lavere plasmanivåer av disse forbindelsene. Den kliniske betydningen av dette er ukjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Somatropin Biopartners er ikke anbefalt hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av dette legemidlet hos gravide kvinner. En begrenset mengde data på eksponering overfor somatropinblandinger tidlig i svangerskapet indikerer ikke uønskede svangerskapsutfall. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Under normal graviditet falt nivåene for pituitært veksthormon betydelig etter 20 ukers svangerskap, og ble erstattet med veksthormon fra placenta etter 30 uker. På bakgrunn av dette er det usannsynlig at fortsatt erstatningsterapi med somatropin vil være nødvendig hos kvinner med veksthormonsvikt i løpet av tredje trimester av svangerskapet. Somatropin Biopartners er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ikke utført kliniske studier med Somatropin Biopartners hos kvinner som ammer. Det er ukjent om somatropin utskilles i morsmelk, men absorpsjon av intakt protein fra gastrointestinaltrakten til spedbarnet er usannsynlig. Det bør utvises forsiktighet ved administrering av dette legemidlet til ammende kvinner.

Fertilitet

Studier på dyr med andre somatropinformuleringer har påvist bivirkninger, men tilgjengelige ikke-kliniske data ansees som utilstrekkelige for å kunne trekke sikre konklusjoner om bruk hos mennesker (se punkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Somatropin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Kliniske undersøkelser omfattet omtrent 530 pasienter som ble behandlet med Somatropin Biopartners. Oppståtte bivirkninger var stort sett forbigående og alvorlighetsgraden var generelt mild til moderat. Somatropin Biopartners' sikkerhetsprofil er generelt i samsvar med den velkjente sikkerhetsprofilen ved daglig behandling med veksthormon. De hyppigst rapporterte bivirkningene var forbundet med reaksjoner på administrasjonsstedet, perifert ødem, hodepine, myalgi, artralgi, parestesi, hypotyreoidisme og redusert fritt tyroksin.

Ordnet liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger ble observert ved behandling med Somatropin Biopartners i en 6-måneders kontrollert klinisk studie med 151 voksne pasienter med GHD oppstått i voksen alder eller i barndommen og i en 6-måneders ekstensjonsstudie. Ytterligere rapporter basert på utgitt informasjon for daglig behandling med veksthormoner er angitt med stjerne.

Frekvensen av bivirkningene oppført under er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Vanlige: Herpes simplex

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkl. cyster og polypper)

Vanlige: Neoplasme-progresjon (1 tilfelle av neoplasme-progresjon hos en kvinnelig pasient med en historie av nevrofibromatose og strålingsterapi), acrochordon, kraniofaryngeom

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: Redusert eller økt mengde hvite blodceller, økt glykosylert hemoglobin, redusert hemoglobin

Forstyrrelser i immunsystemet

Vanlige: Antistoffdannelse mot veksthormon

Endokrine sykdommer

Vanlige: Binyreinsuffisiens, redusert fritt tyroksin, redusert fritttrijodtyronin, økt TSH i blodet, hypotyreoidisme*

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært vanlige: Mild hyperglemi*

Vanlige: Ikke-diabetisk fastende hyperglykemi, hyperlipidemi, økt insulin i blodet, økt blodkolesterol, redusert natrium i blodet, økte blodtriglyserider, økt blodglukose, økt eller redusert HDL, økt LDL

Ikke kjent: Insulinresistans*

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Søvnløshet

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine

Vanlige: Parestesi, hypoestesi, karpaltunnelsyndrom, svimmelhet, somnolens

Sjeldne: Godartet intrakraniell hypertensjon*

Øyesykdommer

Vanlige: Konjunktivitt, redusert synsskarphet

Sykdommer i øre og labyrint

Vanlige: Svimmelhet

Hjertesykdommer

Vanlige: Takykardi, unormal/uregelmessig hjerterytme

Karsykdommer

Vanlige: Hypertensjon, økt blodtrykk

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: Neseblødning

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Kvalme

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige: Hyperbilirubinemi, kolecystitt, unormal leverprøve

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Opphovning i ansiktet, akne, allergisk dermatitt, hyperhidrose, urticaria, utslett

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Ryggsmarter, smerter i ekstremitetene, artralgi, skuldersmerter, stivhet i skjelettmuskulatur, bensmerter, muskelsvakhet, følelse av tunghet, tendonitt, opphovning i ledd, artritt, smerte i skjelettmuskulatur, myalgi*

Sykdommer i nyre og urinveier

Vanlige: Hematuri, økt urinsyre i blodet, økt blodkreatinin

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Vanlige: Smerte i brystvorter

Mindre vanlige: Gynekomasti*

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Perfert ødem, ødem (lokalt og generalisert)*

Vanlige: Tretthet, smerte, asteni, ødem i ansiktet, lokal opphovning, ødem, tørste, brystsmerte, vektøkning, smerte på administrasjonsstedet

Undersøkelser

Vanlige: Økt blodfosfor, økt eller redusert IGF

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunogenitet

Visse pasienter kan utvikle antistoffer mot rhGH. Somatropin Biopartners har induisert dannelsen av antistoffer hos omtrent 4 % av voksne pasienter. Bindingskapasiteten til disse antistoffene er lav og ingen kliniske konsekvenser forbundet med denne dannelsen er påvist.

Med hensyn til antistoffer mot vertscelleproteiner, ble det funnet lave anti-S. Cerevisiae-protein-antistofftitre på omtrent samme nivå som hos normal ubehandlet populasjon hos noen pasienter som ble behandlet med legemidlet. Det er usannsynlig at dannelsen av antistoffer med lav bindingskapasitet har klinisk betydning.

Maligniteter/tumorer

Det er rapportert om tilfeller av tilbakefall av maligne og benigne tumorer, de-novo og sekundære tumorer i temporalt forhold med somatropinbehandling.

Pediatrik populasjon

Med unntak av reaksjoner på injeksjonsstedet og dannelsen av antistoffer mot rhGH som ble rapportert oftere hos barn enn hos voksne, er sikkerhetsprofilen til Somatropin Biopartners den samme for barn og voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V](#).

4.9 Overdosering

Akutt overdosering kan i første omgang føre til hypoglykemi og deretter til hyperglykemi. På grunn av legemidlets depotvirkninger, kan maksimalt nivå av veksthormon forventes å inntre omtrent 15 timer etter injeksjon, se pkt. 5.2. Overdosering over lang tid kan føre til tegn og symptomer på gigantisme og/eller akromegali i samsvar med kjente virkninger av overdoser av hGH.

Behandling er symptomatisk og støttende. Det finnes ingen antidot for overdose av somatropin. Det anbefales å overvåke tyreoidfunksjonen etter en overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofyse-, og hypothalamushormoner og analoger, somatropin og somatropinagonister; ATC-kode: H01AC01

Somatropinen i dette legemidlet er et polypeptidhormon fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. Det har 191 aminosyrerester og en molekylvekt på 22 125 dalton. Aminosyresekvensen i virkestoffet er identisk med aminosyresekvensen til hGH fra hypofysen. Somatropin syntetiseres i gjærsoppceller (*Saccharomyces cerevisiae*).

Virkningsmekanisme

De biologiske effektene av somatropin er ekvivalente med effektene til hGH fra hypofysen.

Somatropin fremmer cellulær proteinsyntese og nitrogenretensjon. Hovedeffekten til somatropin hos barn er stimulering av vekstplater i lange ben.

Farmakodynamiske effekter:

Somatropin stimulerer lipidmetabolismen øker plasmanivået av fettsyrer og HDL-kolesterol (lipoprotein med høy tetthet), og senker total kolesterol i plasma.

Somatropinbehandling har en fordelaktig virkning på kroppssammensetningen hos pasienter med GHD, ved at kroppens fettbeholdning reduseres og den fettfrie kroppsmassen økes. Langtidsbehandling av pasienter med veksthormonmangel øker benmineraltettheten.

Somatropin kan indusere insulinresistens. Store doser av somatropin kan ha negativ effekt på glukosetoleransen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt hos voksne med GHD ble undersøkt i en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert multisenterstudie med parallelle grupper (fase 3). Denne hovedstudien omfattet 151 voksne med GHD oppstått i barndommen eller i voksen alder, og varte i 6 måneder. Etter 6 måneder med ukentlig behandling med Somatropin Biopartners, var det en statistisk signifikant reduksjon av fettmasse på 1,6 kg hos gruppen behandlet med Somatropin Biopartners sammenlignet med placebogruppen. Det ble observert en lignende forbedring for sekundære effektendepunkter, det vil si økning i fettfri kroppsmasse, serum IGF-I og IGF-I SDS. Virkningene vedvarte i hele oppfølgingsperioden på 6 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter gjentatt ukentlig subkutan administrering av en gjennomsnittlig dose på 4,4 mg somatropin depot hos voksne med GHD var C_{max} og t_{max} for plasma hGH henholdsvis omtrent 4,5 ng / ml og 15 timer. Tilsynelatende terminal halveringstid var ca 16,8 timer hos voksne, som antakeligvis avspeiler langsom absorpsjon fra injeksjonsstedet.

T_{max} , og halveringstiden var lenger etter administrasjon av Somatropin Biopartners enn når produkter med umiddelbar frisetting var blitt administrert én gang daglig til de samme pasientene, og avspeilet Somatropin Biopartners langsommere og mer langvarige frisetting av hGH fra injeksjonsstedet.

Distribusjon

Det er ikke observert noen akkumulering av hGH etter flere doser av dette legemidlet.

Biotransformasjon / Eliminasjon

Metabolisering av hGH omfatter klassisk proteinkatabolisering i både lever og nyre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske farmakokinetiske og farmakodynamiske studier hos hunder og unge aper viste at Somatropin Biopartners ga langsom frisetting av rekombinant hGH og økte serum IGF-I i en lengre periode på 5-6 dager.

Ikke-kliniske data for Somatropin Biopartners indikerte ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering og gentoksitet.

Dyrestudier med somatropin er ikke tilstrekkelige for å vurdere potensialet for reproduksjonstoksisitet. Studier av reproduksjonstoksisitet utført med andre somatropinlegemidler påviste ingen økt risiko for bivirkninger for embryo eller foster. Høyere doser enn terapeutisk dose hos mennesker har vist bivirkninger på reproduksjonsfunksjonen hos rotter av begge kjønn samt hos hannhunder, muligens gjennom forstyrrelse av hormonell regulering. Det ble ikke observert bivirkninger hos kaniner og aper.

Det er ikke gjennomført langtidsstudier av karsinogenisitet med Somatropin Biopartners. Det finnes ingen spesifikke studier av lokaltoleranse hos dyr etter subkutan injeksjon. Data fra toksisitetsstudier med gjentatt dosering påviste opphovning og inflammatorisk infiltrat på injeksjonsstedene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver:

Natriumhyaluronat

Eggfosfolipider

Natriumdihydrogenfosfat, vannfritt

Dinatriumfosfat, vannfritt.

Oppløsningsvæske:

Triglyserider av middels kjedelengde.

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter rekonstituering: Av mikrobiologiske hensyn må produktet brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser for det rekonstituerte legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver: Hetteglass (type I) lukket med butylgummipropp og rosa vippelukk (aluminium og plast).

Oppløsningsvæske: Hetteglass (type I) lukket med butylgummipropp og vippelukk (aluminium og plast).

Hvert hetteglass med pulver gir 4 mg somatropin. Hvert hetteglass med oppløsningsvæske inneholder 1,5 ml væske.

Pakningsstørrelse: 4 hetteglass med pulver og 4 hetteglass med oppløsningsvæske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering

Somatropin Biopartners 4 mg skal rekonstitueres i 0,6 ml oppløsningsvæske.

Suspensjonen skal være homogen og hvit.

Hetteglasset inneholder en overfylling av somatropinpulver slik at det kan trekkes ut opptil 4 mg (0,4 ml suspensjon) somatropin når den er rekonstituert.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Bruk aseptiske teknikker ved rekonstituering og fortynning for å sikre at den tilberedte suspensjonen er steril. Varm opp hetteglasset med oppløsningsvæske til romtemperatur, og knips på og ryst hetteglasset med pulver til pulveret beveger seg fritt. Etter at beskyttelseshetten på begge hetteglassene er fjernet, skal gummiproppene rengjøres med alkoholtørk. Bruk en 19-gauge 1 ml gradert sprøyte eller bredere nål for å trekke ut injeksjonsvæsken fra hetteglasset. Sprøyten skal fylles med et luftvolum som tilsvarer nødvendig volum av injeksjonsvæsken, og luften skal injiseres i hetteglasset med oppløsningsvæske for å gjøre det lettere å trekke ut injeksjonsvæsken. Snu hetteglasset opp ned, med sprøyten i og sprøytespissen i injeksjonsvæsken. Knips forsiktig på hetteglasset for å fjerne eventuelle bobler. Trekk stemplet forsiktig oppover, helt til alle boblene er fjernet fra sprøyten og nålen. Fyll sprøyten med riktig volum injeksjonsvæske som angitt over og trekk deretter sprøytespissen ut av hetteglasset. Eventuelle rester av injeksjonsvæske skal ikke brukes til en annen forberedelse.

Hold nålen mot innsiden av veggen på hetteglasset og injiser alt innholdet i sprøyten i hetteglasset med pulver. Uten å berøre gummi øverst på hetteglasset skal hetteglasset rystes godt til innholdet er helt blandet. Dette tar omtrent 60 sekunder, men kan ta opptil 90 sekunder. Ikke stans rystingen før suspensjonen er homogen, hvit og alt pulveret på bunnen er løst opp. Etter rekonstituering skal legemidlet brukes øyeblikkelig før sedimentering inntreffer. Hvis suspensjonen ikke brukes øyeblikkelig, kan den rekonstitueres ved å rystes umiddelbart før injeksjon. Trekk ut riktig volum med en steril sprøyte ved hjelp av en 26-gauge steril nål: Sett hetteglasset opp ned med sprøyten i, og plasser sprøytespissen i suspensjonen som deretter trekkes forsiktig ut. Knips forsiktig på sprøyten for å fjerne små luftbobler. Pulveret skal blandes homogent i injeksjonsmiddelet før administrering. Hold sprøyten rett opp og trykk lett på stemplet til det vises en liten dråpe injeksjonsvæske på enden av nålen. Rengjør injeksjonsstedet med alkoholtørk og injiser suspensjonen i løpet av 5 sekunder.

Detaljert informasjon om administrering av dette legemidlet er gitt i pkt. 3 i pakningsvedlegget.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/849/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.08.2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Somatropin Biopartners 7 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 7 mg somatropin* (tilsvarer 21 IE)

Etter rekonstituering gir 0,7 ml suspensjon 7 mg somatropin (10 mg/ml).

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Hvitt eller nesten hvitt pulver. Oppløsningsvæsken er en klar, oljeaktig væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Somatropin Biopartners er indisert til erstatningsterapi av endogent veksthormon hos voksne med veksthormonmangel (GHD) oppstått i barndommen eller i voksen alder.

Oppstått i voksen alder: Pasienter med GHD i voksen alder er pasienter med kjent hypotalamus-/hypofysepatologi og kjent mangel på minst ett hypofysehormon bortsett fra prolaktin. Pasientene bør gjennomgå en egnet dynamisk testing for å diagnostisere eller utelukke GHD. Oppstått i barndommen: For pasienter med isolert GHD i barndommen (ingen påvist hypotalamus-/hypofysepatologi eller kraniebestråling), anbefales det å gjennomføre to dynamiske tester etter at pasientene er ferdig utvokst, bortsett fra for personer som har lav konsentrasjon av insulinlignende vekstfaktor-I (IGF-I) (< -2 standardavviks-score (SDS)), som kan vurderes for én test. Cut-off-grensen til den dynamiske testen skal være streng.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med veksthormon skal utføres og overvåkes av leger som har tilstrekkelig erfaring i diagnostisering og behandling av pasienter med GHD.

Dosering

Somatropin Biopartners skal administreres subkutan med en suspensjonskonsentrasjon på 10 mg/ml.

Startdose

Vanligvis 2 mg én gang i uken for alle pasienter bortsett fra kvinnelige pasienter som får oral østrogenbehandling, som skal få 3 mg én gang i uken. Det kan være nødvendig med lavere doser hos eldre eller overvektige pasienter.

Kjønn	Startdose
Mann	2 mg (6 IE)
Kvinne (som ikke får oral østrogenbehandling)	2 mg (6 IE)
Kvinne (som får oral østrogenbehandling)	3 mg (9 IE)

Dosejustering

I begynnelsen skal pasientenes IGF-I –nivå vurderes med 3–4 ukers mellomrom inntil IGF-I SDS er i målområdet på -0,5 til +1,5. Det skal tas prøver 4 dager etter foregående dose (dag 4). Det kan være nødvendig med gjentatte dosejusteringer avhengig av pasientenes respons på IGF-I. IGF-I-nivået skal justeres som angitt under.

IGF-I SDS	Endring i forhold til tidligere dose	Dosejustering per gang
IGF-I SDS lavere enn -1	Øke	+1,5 mg (kvinner på oral østrogenbehandling) +1,0 mg (alle andre pasienter)
IGF-I SDS innenfor området -1 til +1 og lavere enn 1 SD-økning fra baseline	Øke	+1,5 mg (kvinner på oral østrogenbehandling) +1,0 mg (alle andre pasienter)
IGF-I SDS innenfor området -1 til +1 med mer enn 1 SDS-økning fra baseline	Opprettholde	Ingen
IGF-I SDS innenfor området +1 til +2	Opprettholde eller redusere avhengig av klinisk status	Ingen eller -0,5 mg (alle pasienter)
IGF-I SDS større enn +2	Redusere	-0,5 mg (alle pasienter)

IGF-I = insulinlignende vekstfaktor-1, SDS = standardavviks-score.

Omregning fra påkrevet dose til injeksjonsvolum og styrke på hetteglasset

Somatropindose (mg)	hetteglass og oppløsningsvæske for forberedelse av én dose*	Injeksjonsvolum (ml)
4,5	et hetteglass med 7 mg rekonstituert i 0,9 ml oppløsningsvæske	0,45
5		0,5
5,5		0,55
6		0,6
6,5		0,65
7		0,7

* Hvert hetteglass inneholder en overfylling av somatropin for uttrekking av riktig mengde somatropin når den er rekonstituert (se pkt. 6.6).

For andre doser er hetteglass med 2 eller 4 mg somatropin tilgjengelige.

Bruk laveste effektive dose. Behandlingsmålet er en IGF-I-konsentrasjon mellom -0,5 og +1,5 SDS av alderskorrigert gjennomsnitt.

For å nå det fastsatte behandlingsmålet, er det mulig at menn har behov for lavere doser veksthormon enn kvinner. Kvinner som får administrert østrogen oralt, må ha høyere doser. Det kan observeres en

økt følsomhet overfor veksthormon (uttrykt som endringer i IGF-I per dose veksthormon) over tid, spesielt hos menn. Nøyaktigheten av dosen med veksthormon må derfor kontrolleres hver 6. måned.

Dosering av somatropin bør reduseres ved vedvarende ødem eller alvorlig parestesi, for å unngå utvikling av karpaltunnelsyndrom.

Dosen kan reduseres gradvis med 0,5 mg av gangen. Dersom symptomene som fører til dosereduksjon opphører, kan legen vurdere å opprettholde dosen på det reduserte nivået eller øke den i henhold til skjemaet for dosejustering beskrevet over. Dersom symptomene kommer tilbake etter økning av dosen, skal dosen opprettholdes på den tidligere lave dosen.

Spesielle populasjoner

Eldre mennesker

Det er begrenset erfaring med behandling med somatropin hos pasienter over 60 år. Størrelsen på den nødvendige dosen kan synke med økende alder.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Det foreligger ingen informasjon om pasienter med nyre- eller leversvikt og det er derfor ikke mulig å gi spesielle doseringsanbefalinger.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen relevant bruk av Somatropin Biopartners 7 mg i den pediatrike populasjonen ved indikasjonen langvarig behandling av vekstsvikt som skyldes utilstrekkelig sekresjon av endogent veksthormon. For behandling av barn og ungdom fra 2 til 18 år skal det brukes hetteglass à 10 mg og à 20 mg av dette legemidlet.

Administrasjonsmåte

Pasienten eller pleieren skal få opplæring i administrasjonsprosedyren før (egen)injeksjon.

Somatropin Biopartners skal administreres subkutan én gang i uken. Injeksjonen skal gjøres umiddelbart etter rekonstituering av suspensjonen.

Subkutan injeksjon skal alltid administreres på samme tidspunkt på dagen for å øke compliance, og injeksjonsstedet bør varieres for å forhindre lipoatrofi.

For instruksjoner om rekonstituering av legemidlet før administrasjon, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene, se pkt. 6.1.
- Somatropin skal ikke brukes ved påvist aktiv tumor. Intrakraniell tumor skal være inaktiv, og anti-tumorbehandling skal være fullført før start med veksthormonbehandling. Behandling skal avbrytes ved påvist (gjen)vekst av tumor.
- Pasienter med akutt kritisk sykdomstilstand som følge av komplikasjoner etter åpen hjerte- eller bukkirurgi, multiple traumer, akutt respirasjonssvikt eller lignende tilstander skal ikke behandles med Somatropin.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Maligniteter

Pasienter med tidligere tumorer skal ha en rutineundersøkelse for å fastsette framgang eller tilbakefall.

Benign intrakraniell hypertensjon

I tilfeller med alvorlig eller tilbakevendende hodepine, synsforstyrrelser, kvalme og/eller oppkast anbefales det å utføre funduskopi med henblikk på papilleødem. Dersom papilleødem diagnostiseres, bør diagnosen benign intrakraniell hypertensjon vurderes, og hvis det er mulig bør veksthormonbehandlingen avbrytes. Det foreligger ikke per i dag tilstrekkelig dokumentasjon for å veilede vedrørende kliniske beslutninger for pasienter med tidligere intrakraniell hypertensjon. Hvis veksthormonbehandling gjenopptas, er det nødvendig med nøye overvåkning av symptomer på intrakraniell hypertensjon.

Insulinsensitivitet

Pasienter som behandles med somatropin bør overvåkes for tegn på glukoseintoleranse, siden humant veksthormon (hGH) kan føre til insulinresistens og hyperglykemi. For pasienter med diabetes mellitus kan det være nødvendig å justere insulindosen etter behandlingsstart med et somatropin. Pasienter med diabetes, glukoseintoleranse eller med risikofaktorer for diabetes, bør overvåkes nøye ved behandling med somatropin.

Tyreoidafunksjon

Veksthormon øker den ekstratyreoidale omdannelsen av T4 til T3, som kan føre til en reduksjon i T4-serumkonsentrasjon og en økning i T3-serumkonsentrasjon. Pasienter med sentral subklinisk hypotyreoidisme kan utvikle hypotyreoidisme etter å ha startet behandling med veksthormon. Feilbehandling av hypotyreoidisme kan hindre optimal respons på somatropin. Pasienter med hypopituitarisme som får erstatningsbehandling med tyroksin, kan utvikle hyperpituitarisme. Tyreoidafunksjonen må derfor overvåkes nøye hos alle pasienter.

Adrenal funksjon

Veksthormonbehandling kan fremme utvikling av adrenalinsuffisiens og potensielle fatale binyrekriser hos pasienter med organisk GHD eller idiopatisk panhypopituitarisme. Det er derfor ytterst nødvendig å vurdere baseline og stressdoser av glukokortikoider som må justeres ved start med veksthormonbehandling.

Voksne med GHD oppstått i barndommen

Unge voksne pasienter med lukkede epifyser, som tidligere er blitt behandlet som barn for GHD bør gjennomgå en revidering for GHD ved bruk av kriteriene for voksne pasienter (se pkt. 4.1) for erstatningsterapi med anbefalte doser for voksne.

Andre forsiktighetsregler

Dette legemidlet er ikke indisert for behandling av pasienter med vekstsvikt som skyldes Prader-Willi-syndrom, med mindre disse pasientene også er diagnostisert med GHD. Det finnes rapporter om søvnapné og plutselig død etter start med veksthormonbehandling hos pasienter med Prader-Willi-syndrom, som hadde én eller flere av følgende risikofaktorer: alvorlig fedme, historie med luftveisobstruksjon eller søvnapné, eller uidentifisert luftveisinfeksjon.

Hypoglykemi kan inntreffe etter utilsiktet intramuskulær injeksjon.

Antistoffer

Noen pasienter kan utvikle antistoffer mot legemidlet. Somatropin Biopartners har induisert dannelsen av antistoffer hos omtrent 4 % av voksne pasienter. Bindingskapasiteten til disse antistoffene er lav og kliniske konsekvenser forbundet med denne dannelsen er ikke påvist.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Overdreven bruk av glukokortikoider kan hindre virkningen av hGH. For pasienter som samtidig får behandling med glukokortikoider kreves nøyaktig dosejustering.

Veksthormoner øker den ekstratyreoideale omdannelsen av tyroksin (T4) til trijodtyronin (T3) og kan avdekke sentral hypothyroidisme. Det kan derfor bli nødvendig å starte med eller justere substitusjonsbehandling med tyroksin.

Veksthormoner reduserer omdannelsen av kortison til kortisol og kan avdekke tidligere uoppdaget sentral hypoadrenalisme eller gjøre lave substitusjonsdoser med glukokortikoider uvirksomme.

Det kan være nødvendig med en høyere dose somatropin for å oppnå behandlingsmålet hos kvinner som tar østrogen oralt, se pkt. 4.2.

Pasienter som tar insulin mot diabetes mellitus bør overvåkes nøye under behandling med somatropin. Siden hGH kan indusere en tilstand med insulinresistens, kan det være nødvendig med justering av insulindosen.

Administrasjon av somatropin kan øke clearance av forbindelser som er kjent for å metaboliseres av cytokrom P450-isoenzymer. Clearance av forbindelser som metaboliseres av cytokrom P450 3A4 (f.eks. kjønnsormoner, kortikosteroider, antikonvulsiva og ciklosporin) kan øke, noe som kan resultere i lavere plasmanivåer av disse forbindelsene. Den kliniske betydningen av dette er ukjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Somatropin Biopartners er ikke anbefalt hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av dette legemidlet hos gravide kvinner. En begrenset mengde data på eksponering overfor somatropinblandinger tidlig i svangerskapet indikerer ikke uønskede svangerskapsutfall. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Under normal graviditet falt nivåene for pituitært veksthormon betydelig etter 20 ukers svangerskap, og ble erstattet med veksthormon fra placenta etter 30 uker. På bakgrunn av dette er det usannsynlig at fortsatt erstatningsterapi med somatropin vil være nødvendig hos kvinner med veksthormonsvikt i løpet av tredje trimester av svangerskapet. Somatropin Biopartners er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ikke utført kliniske studier med Somatropin Biopartners hos kvinner som ammer. Det er ukjent om somatropin utskilles i morsmelk, men absorpsjon av intakt protein fra gastrointestinaltrakten til

spedbarnet er usannsynlig. Det bør utvises forsiktighet ved administrering av dette legemidlet til ammende kvinner.

Fertilitet

Studier på dyr med andre somatropinformuleringer har påvist bivirkninger, men tilgjengelige ikke-kliniske data ansees som utilstrekkelige for å kunne trekke sikre konklusjoner om bruk hos mennesker (se punkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Somatropin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Kliniske undersøkelser omfattet omtrent 530 pasienter som ble behandlet med Somatropin Biopartners. Oppståtte bivirkninger var stort sett forbigående og alvorlighetsgraden var generelt mild til moderat. Somatropin Biopartners' sikkerhetsprofil er generelt i samsvar med den velkjente sikkerhetsprofilen ved daglig behandling med veksthormon. De hyppigst rapporterte bivirkningene var forbundet med reaksjoner på administrasjonsstedet, perifert ødem, hodepine, myalgi, artralgi, parestesi, hypotyreoidisme og redusert fritt tyroksin.

Ordnet liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger ble observert ved behandling med Somatropin Biopartners i en 6-måneders kontrollert klinisk studie med 151 voksne pasienter med GHD oppstått i voksen alder eller i barndommen og i en 6-måneders ekstensjonsstudie. Ytterligere rapporter basert på utgitt informasjon for daglig behandling med veksthormoner er angitt med stjerne.

Frekvensen av bivirkningene oppført under er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Vanlige: Herpes simplex

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkl. cyster og polypper)

Vanlige: Neoplasme-progresjon (1 tilfelle av neoplasme-progresjon hos en kvinnelig pasient med en historie av nevrofibromatose og strålingsterapi), acrochordon, kraniofaryngeom

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: Redusert eller økt mengde hvite blodceller, økt glykosylert hemoglobin, redusert hemoglobin

Forstyrrelser i immunsystemet

Vanlige: Antistoffdannelse mot veksthormon

Endokrine sykdommer

Vanlige: Binyreinsuffisiens, redusert fritt tyroksin, redusert fritt trijodtyronin, økt TSH i blodet, hypotyreoidisme*

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært vanlige: Mild hyperglemi*

Vanlige: Ikke-diabetisk fastende hyperglykemi, hyperlipidemi, økt insulin i blodet, økt blodkolesterol, redusert natrium i blodet, økte blodtriglyserider, økt blodglukose, økt eller redusert HDL, økt LDL

Ikke kjent: Insulinresistans*

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Søvnløshet

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine

Vanlige: Parestesi, hypoestesi, karpaltunnelsyndrom, svimmelhet, somnolens

Sjeldne: Godartet intrakraniell hypertensjon*

Øyesykdommer

Vanlige: Konjunktivitt, redusert synsskarphet

Sykdommer i øre og labyrint

Vanlige: Svimmelhet

Hjertesykdommer

Vanlige: Takykardi, unormal/uregelmessig hjerterytme

Karsykdommer

Vanlige: Hypertensjon, økt blodtrykk

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: Neseblødning

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Kvalme

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige: Hyperbilirubinemi, kolecystitt, unormal leverprøve

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Opphovning i ansiktet, akne, allergisk dermatitt, hyperhidrose, urticaria, utslett

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Ryggsmarter, smerter i ekstremitetene, artralgi, skuldersmerter, stivhet i skjelettmuskulatur, bensmerter, muskelsvakhet, følelse av tunghet, tendonitt, opphovning i ledd, artritt, smerte i skjelettmuskulatur, myalgi*

Sykdommer i nyre og urinveier

Vanlige: Hematuri, økt urinsyre i blodet, økt blodkreatinin

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Vanlige: Smerte i brystvorter

Mindre vanlige: Gynekomasti*

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Perifert ødem, ødem (lokalt og generalisert)*

Vanlige: Tretthet, smerte, asteni, ødem i ansiktet, lokal opphovning, ødem, tørste, brystsmerte, vektøkning, smerte på administrasjonsstedet

Undersøkelser

Vanlige: Økt blodfosfor, økt eller redusert IGF

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunogenitet

Visse pasienter kan utvikle antistoffer mot rhGH. Somatropin Biopartners har induisert dannelsen av antistoffer hos omtrent 4 % av voksne pasienter. Bindingskapasiteten til disse antistoffene er lav og ingen kliniske konsekvenser forbundet med denne dannelsen er påvist.

Med hensyn til antistoffer mot vertscelleproteiner, ble det funnet lave anti-S.-Cerevisiae-protein antistofftitre på omtrent samme nivå som hos normal ubehandlet populasjon hos noen pasienter som ble behandlet med legemidlet. Det er usannsynlig at dannelsen av antistoffer med lav bindingskapasitet har klinisk betydning.

Maligniteter/tumorer

Det er rapportert om tilfeller av tilbakefall av maligne og benigne tumorer, de-novo og sekundære tumorer i temporalt forhold med somatropinbehandling.

Pediatrik populasjon

Med unntak av reaksjoner på injeksjonsstedet og dannelsen av antistoffer mot rhGH som ble rapportert oftere hos barn enn hos voksne, er sikkerhetsprofilen til Somatropin Biopartners den samme for barn og voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V](#).

4.9 Overdosering

Akutt overdosering kan i første omgang føre til hypoglykemi og deretter til hyperglykemi. På grunn av legemidlets depotvirkninger, kan maksimalt nivå av veksthormon forventes å inntre omtrent 15 timer etter injeksjon, se pkt. 5.2. Overdosering over lang tid kan føre til tegn og symptomer på gigantisme og/eller akromegali i samsvar med kjente virkninger av overdoser av hGH.

Behandling er symptomatisk og støttende. Det finnes ingen antidot for overdose av somatropin. Det anbefales å overvåke tyreoidfunksjonen etter en overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofyse-, og hypothalamushormoner og analoger, somatropin og somatropinagonister; ATC-kode: H01AC01

Somatropinen i dette legemidlet er et polypeptidhormon fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. Det har 191 aminosyrerester og en molekylvekt på 22 125 dalton. Aminosyresekvensen i virkestoffet er identisk med aminosyresekvensen til hGH fra hypofysen. Somatropin syntetiseres i gjærsoppceller (*Saccharomyces cerevisiae*).

Virkningsmekanisme

De biologiske effektene av somatropin er ekvivalente med effektene til hGH fra hypofysen.

Somatropin fremmer cellulær proteinsyntese og nitrogenretensjon. Hovedeffekten til somatropin hos barn er stimulering av vekstplater i lange ben.

Farmakodynamiske effekter:

Somatropin stimulerer lipidmetabolismen, øker plasmanivået av fettsyrer og HDL-kolesterol (lipoprotein med høy tetthet) og senker total kolesterol i plasma.

Somatropinbehandling har en fordelaktig virkning på kroppssammensetningen hos pasienter med GHD, ved at kroppens fettbeholdning reduseres og den fettfrie kroppsmassen økes. Langtidsbehandling av pasienter med veksthormonmangel øker benmineraltettheten.

Somatropin kan indusere insulinresistens. Store doser av somatropin kan ha negativ effekt på glukosetoleransen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt hos voksne med GHD ble undersøkt i en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert multisenterstudie med parallelle grupper (fase 3). Denne hovedstudien omfattet 151 voksne med GHD oppstått i barndommen eller i voksen alder, og varte i 6 måneder. Etter 6 måneder med ukentlig behandling med Somatropin Biopartners, var det en statistisk signifikant reduksjon av fettmasse på 1,6 kg hos gruppen behandlet med Somatropin Biopartners sammenlignet med placebogruppen. Det ble observert en lignende forbedring for sekundære effektendepunkter, det vil si økning i fettfri kroppsmasse, serum IGF-I og IGF-I SDS. Virkningene vedvarte i hele oppfølgingsperioden på 6 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter gjentatt ukentlig subkutan administrering av en gjennomsnittlig dose på 4,4 mg somatropin depot hos voksne med GHD var C_{max} og t_{max} for plasma hGH henholdsvis omtrent 4,5 ng / ml og 15 timer. Tilsynelatende terminal halveringstid var ca 16,8 timer hos voksne, som antakeligvis avspeiler langsom absorpsjon fra injeksjonsstedet.

T_{max} , og halveringstiden var lenger etter administrasjon av Somatropin Biopartners enn når produkter med umiddelbar frisetting var blitt administrert én gang daglig til de samme pasientene, og avspeilet Somatropin Biopartners langsommere og mer langvarige frisetting av hGH fra injeksjonsstedet.

Distribusjon

Det er ikke observert noen akkumulering av hGH etter flere doser av dette legemidlet.

Biotransformasjon / Eliminasjon

Metabolisering av hGH omfatter klassisk proteinkatabolisering i både lever og nyre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske farmakokinetiske og farmakodynamiske studier hos hunder og unge aper viste at Somatropin Biopartners ga langsom frisetting av rekombinant hGH og økte serum IGF-I i en lengre periode på 5-6 dager.

Ikke-kliniske data for Somatropin Biopartners indikerte ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering og gentoksitet.

Dyrestudier med somatropin er ikke tilstrekkelige for å vurdere potensialet for reproduksjonstoksisitet. Studier av reproduksjonstoksisitet utført med andre somatropinlegemidler påviste ingen økt risiko for bivirkninger for embryo eller foster. Høyere doser enn terapeutisk dose hos mennesker har vist bivirkninger på reproduksjonsfunksjonen hos rotter av begge kjønn samt hos hannhunder, muligens gjennom forstyrrelse av hormonell regulering. Det ble ikke observert bivirkninger hos kaniner og aper.

Det er ikke gjennomført langtidsstudier av karsinogenisitet med Somatropin Biopartners. Det finnes ingen spesifikke studier av lokaltoleranse hos dyr etter subkutan injeksjon. Data fra toksisitetsstudier med gjentatt dosering påviste opphovning og inflammatorisk infiltrat på injeksjonsstedene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver:

Natriumhyaluronat

Eggfosfolipider

Dinatriumdihydrogenfosfat, vannfritt

Dinatriumfosfat, vannfritt.

Oppløsningsvæske:

Triglyserider av middels kjedelengde.

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter rekonstituering: Av mikrobiologiske hensyn må produktet brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser for det rekonstituerte legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver: Hetteglass (type I) lukket med butylgummipropp og lyseblått vippeløkk (aluminium og plast).

Oppløsningsvæske: Hetteglass (type I) lukket med butylgummipropp og vippeløkk (aluminium og plast).

Hvert hetteglass med pulver gir 7 mg somatropin. Hvert hetteglass med oppløsningsvæske inneholder 1,5 ml væske.

Pakningsstørre: 4 hetteglass med pulver og 4 hetteglass med oppløsningsvæske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering

Somatropin Biopartners 7 mg skal rekonstitueres i 0,9 ml oppløsningsvæske.

Suspensjonen skal være homogen og hvit.

Hetteglasset inneholder en overfylling av somatropinpulver slik at det kan trekkes ut opptil 7 mg (0,7 ml suspensjon) somatropin når den er rekonstituert.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Bruk aseptiske teknikker ved rekonstituering og fortynning for å sikre at den tilberedte suspensjonen er steril. Varm opp hetteglasset med oppløsningsvæske til romtemperatur, og knips på og ryst hetteglasset med pulver til pulveret beveger seg fritt. Etter at beskyttelseshetten på begge hetteglassene er fjernet, skal gummiproppene rengjøres med alkoholtørk. Bruk en 19-gauge 1 ml gradert sprøyte eller bredere nål for å trekke ut injeksjonsvæsken fra hetteglasset. Sprøyten skal fylles med et luftvolum som tilsvarer nødvendig volum av injeksjonsvæsken, og luften skal injiseres i hetteglasset med oppløsningsvæske for å gjøre det lettere å trekke ut injeksjonsvæsken. Snu hetteglasset opp ned, med sprøyten i og sprøytespissen i injeksjonsvæsken. Knips forsiktig på hetteglasset for å fjerne eventuelle bobler. Trekk stemplet forsiktig oppover, helt til alle boblene er fjernet fra sprøyten og nålen. Fyll sprøyten med riktig volum injeksjonsvæske som angitt over og trekk deretter sprøytespissen ut av hetteglasset. Eventuelle rester av injeksjonsvæske skal ikke brukes til en annen forberedelse.

Hold nålen mot innsiden av veggen på hetteglasset og injiser alt innholdet i sprøyten i hetteglasset med pulver. Uten å berøre gummi øverst på hetteglasset skal hetteglasset rystes godt til innholdet er helt blandet. Dette tar omtrent 60 sekunder, men kan ta opptil 90 sekunder. Ikke stans rystingen før suspensjonen er homogen, hvit og alt pulveret på bunnen er løst opp. Etter rekonstituering skal legemidlet brukes øyeblikkelig før sedimentering inntreffer. Hvis suspensjonen ikke brukes øyeblikkelig, kan den rekonstitueres ved å rystes umiddelbart før injeksjon. Trekk ut riktig volum med en steril sprøyte ved hjelp av en 26-gauge steril nål: Sett hetteglasset opp ned med sprøyten i, og plasser sprøytespissen i suspensjonen som deretter trekkes forsiktig ut. Knips forsiktig på sprøyten for å fjerne små luftbobler. Pulveret skal blandes homogent i injeksjonsmiddelet før administrering. Hold sprøyten rett opp og trykk lett på stemplet til det vises en liten dråpe injeksjonsvæske på enden av nålen. Rengjør injeksjonsstedet med et alkoholtørk og injiser suspensjonen i løpet av 5 sekunder.

Detaljert informasjon om administrering av dette legemidlet er gitt i pkt. 3 i pakningsvedlegget.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/849/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.08.2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Somatropin Biopartners 10 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass gir 10 mg somatropin* (som tilsvarer 30 IE).

Etter rekonstituering inneholder 0,5 ml suspensjon 10 mg somatropin (20 mg/ml).

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Hvitt eller nesten hvitt pulver. Oppløsningsvæsken er en klar, oljeaktig væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Somatropin Biopartners er indisert for barn og ungdom fra 2 til 18 år for langtidsbehandling av vekstsvikt som skyldes utilstrekkelig sekresjon av endogent veksthormon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med veksthormon skal utføres og overvåkes av leger som har tilstrekkelig erfaring i diagnostisering og behandling av pasienter med veksthormonmangel (GHD).

Dosering

Anbefalt dose og maksimal dose er 0,5 mg/kg /uke og må ikke overskrides. Hos barn skal Somatropin Biopartners administreres subkutant med en suspensjonskonsentrasjon på 20 mg/ml. For dosering, se tabellen under.

Det anbefales å ikke overstige et maksimalt injeksjonsvolum på 1 ml per injeksjonssted, som tilsvarer en dose på 20 mg somatropin.

Hos barn som veier mer enn 20 kg finnes Somatropin Biopartners 20 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

Hos barn som veier mer enn 40 kg kan det brukes to hetteglass (et med 10 mg og et med 20 mg eller to hetteglass med 20 mg) i samsvar med kroppsvekten som angitt i tabellen under. Maksimalt injeksjonsvolum per injeksjonssted skal ikke overstige 1 ml. Hos barn som veier mer enn 40 kg skal

derfor totalt injeksjonsvolum fordeles likt på to injeksjonssteder, siden det er behov for mer enn 1 ml suspensjon.

Omregning fra pasientens kroppsvekt til dose, antall hetteglass, totalt injeksjonsvolum og antall injeksjoner hos pediatriske pasienter

Pasientens kroppsvekt (kg)	Dose (mg)	Hetteglass og oppløsningsvæske for tilberedelse av én dose*	Injeksjonsvolum (ml)	Antall injeksjoner per dose
4	2	Et hetteglass med 10 mg rekonstituert i 0,7 ml oppløsningsvæske	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	Et hetteglass med 20 mg rekonstituert i 1,2 ml oppløsningsvæske	0,55	
24	12		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	Et hetteglass med 10 mg rekonstituert i 0,7 ml oppløsningsvæske og Et hetteglass med 20 mg rekonstituert i 1,2 ml oppløsningsvæske	1,05	2
44	22		1,1	
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	To hetteglass med 20 mg rekonstituert i 1,2 ml oppløsningsvæske hver	1,55	
64	32		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 hetteglass inneholder en overfylling av somatropin for uttrekking av riktig mengde somatropin når den er rekonstituert (se pkt. 6.6).

Behandling med dette legemidlet bør opprettholdes inntil endelig høyde er nådd, eller til epifysen er lukket.

Hos pasienter hvor GHD oppstår i barndommen, fortsetter i ungdommen, skal behandlingen opprettholdes til fullstendig somatisk utvikling (f.eks. kroppsbygning, benmasse) er nådd. For overvåkning er oppnåelse av normal maksimal benmasse definert som en T-score > -1 (dvs. standardisert til gjennomsnittlig maksimal benmasse målt ved dobbel røntgen-absorpsjonsmetri (DXA) ved å ta hensyn til kjønn og etnisitet) et av behandlingsmålene i løpet av overgangsperioden. Når normal maksimal benmasse er nådd, bør pasientene gå over på Somatropin Biopartners for voksne, hvis klinisk indisert, og anbefalt dose for voksne.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Det foreligger ingen informasjon om pasienter med nyre- eller leversvikt og det er derfor ikke mulig å gi spesielle doseringsanbefalinger.

Pediatrisk populasjon (under 2 års alder)

Somatropin Biopartners må ikke brukes hos barn under 2 år.

Administrasjonsmåte

Pasienten eller pleieren skal få opplæring i administrasjonsprosedyren før egeninjeksjon.

Somatropin Biopartners skal administreres subkutan én gang i uken. Injeksjonen skal gjøres umiddelbart etter rekonstituering av suspensjonen.

Subkutan injeksjon skal alltid administreres på samme tidspunkt på dagen for å øke compliance, og injeksjonsstedet bør varieres for å forhindre lipoatrofi.

For instruksjoner om rekonstituering av legemidlet før administrasjon, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene, se pkt. 6.1.
- Somatropin skal ikke brukes ved påvist aktiv tumor. Intrakraniell tumor skal være inaktiv, og anti-tumorbehandling skal være fullført før start med veksthormonbehandling. Behandling skal avbrytes ved påvist (gjen)vekst av tumor.
- Somatropin må ikke brukes for å fremme veksten hos barn med lukkede epifyser.
- Pasienter med akutt kritisk sykdomstilstand som følge av komplikasjoner etter åpen hjerte- eller bukkinurgi, multiple traumer, akutt respirasjonssvikt eller lignende tilstander skal ikke behandles med somatropin.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Maligniteter

Pasienter med tidligere tumorer skal ha en rutineundersøkelse for å fastsette framgang eller tilbakefall.

Hos pediatriske pasienter er det ikke påvist at erstatning av veksthormon påvirker tilbakevendelsesraten eller gjenvekst av intrakranielle neoplasmer, men standard klinisk prosedyre krever regelmessige pituitære bilder av pasienter som tidligere har hatt pituitær sykdom. Det anbefales at disse pasientene gjennomgår en baseline scan før start av erstatningsterapi med veksthormon.

Det er økt risiko for at pediatriske pasienter med tidligere maligniteter utvikler sekundær neoplasme ved behandling med veksthormon, spesielt hvis behandlingen av den første maligniteten omfattet radioterapi. Disse pasientene bør få råd om risikoene før de starter behandlingen.

Benign intrakraniell hypertensjon

I tilfeller med alvorlig eller tilbakevendende hodepine, synsforstyrrelser, kvalme og/eller oppkast anbefales det å utføre funduskopi med henblikk på papilleødem. Dersom papilleødem diagnostiseres, bør diagnosen benign intrakraniell hypertensjon vurderes, og hvis det er mulig bør veksthormonbehandlingen avbrytes. Det foreligger ikke per i dag tilstrekkelig dokumentasjon for å veilede vedrørende kliniske beslutninger for pasienter med tidligere intrakraniell hypertensjon. Hvis veksthormonbehandling gjenopptas, er det nødvendig med nøye overvåkning av symptomer på intrakraniell hypertensjon.

Insulinsensitivitet

Pasienter som behandles med somatropin bør overvåkes for tegn på glukoseintoleranse, siden hGH kan føre til insulinresistens og hyperglykemi. For pasienter med diabetes mellitus kan det være nødvendig å justere insulindosen etter behandlingsstart med et somatropin. Pasienter med diabetes, glukoseintoleranse eller med risikofaktorer for diabetes, bør overvåkes nøye ved behandling med somatropin.

Tyreoideafunksjon

Veksthormon øker den ekstratyreoidale omdannelsen av T4 til T3, som kan føre til en reduksjon i T4-serumkonsentrasjon og en økning i T3-serumkonsentrasjon. Pasienter med sentral subklinisk hypotyreoidisme kan utvikle hypotyreoidisme etter å ha startet behandling med veksthormon. Feilbehandling av hypotyreoidisme kan hindre optimal respons på somatropin. Pasienter med hypopituitarisme som får erstatningsbehandling med tyroksin, kan utvikle hyperpituitarisme. Tyreoideafunksjonen må derfor overvåkes nøye hos alle pasienter.

Adrenal funksjon

Veksthormonbehandling kan fremme utvikling av adrenalinsuffisiens og potensielle fatale binyrekriser hos pasienter med organisk GHD eller idiopatisk panhypopituitarisme. Det er derfor ytterst nødvendig å vurdere baseline og stressdoser av glukokortikoider som må justeres ved start med veksthormonbehandling.

Andre forsiktighetsregler

Dette legemidlet er ikke indisert for behandling av pasienter med vekstsvikt som skyldes Prader-Willi-syndrom, med mindre disse pasientene også er diagnostisert med GHD. Det finnes rapporter om søvnapné og plutselig død etter start med veksthormonbehandling hos pasienter med Prader-Willi-syndrom, som hadde én eller flere av følgende risikofaktorer: alvorlig fedme, historie med luftveisobstruksjon eller søvnapné, eller uidentifisert luftveisinfeksjon.

Hypoglykemi kan inntreffe etter utilsiktet intramuskulær injeksjon.

Pediatriske pasienter med endokrine sykdommer, inkludert GHD, kan oftere utvikle epiphysiolysis capitis femoris. Barn som begynner å halte under behandling med veksthormon skal undersøkes.

Anbefalt ukentlig dose hos barn (dvs., 0,5 mg/kg /per uke) må ikke overstiges, siden det er liten erfaring med høere doser i denne pasientgruppen.

Leukemi

Det er rapportert om leukemi hos et lavt antall pasienter med GHD, hvorav noen er blitt behandlet med somatropin. Det foreligger imidlertid ingen bevis på at forekomsten av leukemi er høyere hos mottakere av veksthormonbehandling uten forhåndsdisposisjoner.

Skoliose

Progresjon av skoliose kan inntreffe hos pasienter som opplever raskt vekst. Siden somatropin øker vekstraten, bør pasienter som tidligere har hatt skoliose og som behandles med somatropin overvåkes for skolioseprogresjon. Somatropin er ikke påvist å øke tilfellene av eller alvorlighetsgraden av skoliose.

Antistoffer

Noen pasienter kan utvikle antistoffer mot legemidlet. Somatropin Biopartners har induisert dannelsen av antistoffer hos omtrent 33 % av pediatriske pasienter. Bindingskapasiteten til disse antistoffene er lav og kliniske konsekvenser forbundet med denne dannelsen er ikke påvist. Man bør teste for antistoffer mot somatropin hos pasienter med uteblitt veksthormonrespons som ikke kan forklares av andre faktorer.

Reaksjoner på administrasjonsstedet

De hyppigste bivirkningene som ble rapportert var opphovning på administrasjonsstedet hos omtrent 43 % av de pediatriske pasientene. Få pasienter avbrøt behandlingen som følge av reaksjoner på administrasjonsstedet, se pkt. 4.8.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, det vil så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Overdreven bruk av glukokortikoider vil hindre veksteffekten av hGH. For pasienter som samtidig får behandling med glukokortikoider kreves nøyaktig dosejustering for å unngå en inhibisjonseffekt på vekst.

Veksthormoner øker den ekstratyreoidale omdannelsen av tyroksin (T4) til trijodtyronin (T3) og kan avdekke sentral hypotyreoidisme. Det kan derfor bli nødvendig å starte med eller justere substitusjonsbehandling med tyroksin.

Veksthormoner reduserer omdannelsen av kortison til kortisol og kan avdekke tidligere uoppdaget sentral hypoadrenalisme eller gjøre lave substitusjonsdoser med glukokortikoider uvirksomme.

Pasienter som tar insulin mot diabetes mellitus bør overvåkes nøye under behandling med somatropin. Siden hGH kan indusere en tilstand med insulinresistens, kan det være nødvendig med justering av insulindosen.

Administrasjon av somatropin kan øke clearance av forbindelser som er kjent for å metaboliseres av cytokrom P450-isoenzymer. Clearance av forbindelser som metaboliseres av cytokrom P450 3A4 (f.eks. kjønnsormoner, kortikosteroider, antikonvulsiva og ciklosporin) kan øke, noe som kan resultere i lavere plasmanivåer av disse forbindelsene. Den kliniske betydningen av dette er ukjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Somatropi Biopartners er ikke anbefalt hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av dette legemidlet hos gravide kvinner. En begrenset mengde data på eksponering overfor somatropinblandinger tidlig i svangerskapet indikerer ikke uønskede svangerskapsutfall. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Under normal graviditet falt nivåene for pituitært veksthormon betydelig etter 20 ukers svangerskap, og ble erstattet med veksthormon fra placenta etter 30 uker. På bakgrunn av dette er det usannsynlig at fortsatt erstatningsterapi med somatropin vil være nødvendig hos kvinner med veksthormonsvikt i løpet av tredje trimester av svangerskapet. Somatropin Biopartners er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ikke utført kliniske studier med Somatropin hos kvinner som ammer. Det er ukjent om somatropin utskilles i morsmelk, men absorpsjon av intakt protein fra gastrointestinaltrakten til spedbarnet er usannsynlig. Det bør utvises forsiktighet ved administrering av dette legemidlet til ammende kvinner.

Fertilitet

Studier på dyr med andre somatropinformuleringer har påvist bivirkninger, men tilgjengelige ikke-kliniske data ansees som utilstrekkelige for å kunne trekke sikre konklusjoner om bruk hos mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Somatropin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Kliniske undersøkelser omfattet omtrent 530 pasienter som ble behandlet med Somatropin Biopartners. Oppståtte bivirkninger var stort sett forbigående og alvorlighetsgraden var generelt mild til moderat. Somatropin Biopartners' sikkerhetsprofil er generelt i samsvar med den velkjente sikkerhetsprofilen ved daglig behandling med veksthormon. De hyppigst rapporterte bivirkningene var forbundet med reaksjoner på administrasjonsstedet, perifert ødem, hodepine, myalgi, artralgi, parestesi, hypotyreoidisme og redusert fritt tyroksin.

Ordnet liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger ble observert ved behandling med Somatropin Biopartners i en 12-måneders kontrollert komparativ klinisk studie med 178 barn med vekstsvikt på grunn av utilstrekkelig sekresjon av endogent veksthormon og i en 6-måneders undersøkelsesstudie. Ytterligere rapporter basert på utgitt informasjon for daglig behandling med veksthormoner er angitt med stjerne. Frekvensen av bivirkningene oppført under er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært vanlige: Antistoffdannelse mot veksthormon (33 %), se avsnitt "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger", under "Immunogenitet"

Endokrine sykdommer

Vanlige: Hyperkortisolisme (7,7 %), hypotyreodisme (2,2 %), adrenal kortikal insuffisiens (3,3 %), hypotyreose sekundært til TSH-mangel (2,6 %), redusert fritt thyroksin (4,4 %), økt TSH i blodet (2,2 %)

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Mild hyperglemi*

Ikke kjent: Insulinresistans*

Psykiatriske lidelser

Svært sjeldne: Søvnløshet*

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: hodepine (4,4 %), letargi (1,1 %), svimmelhet (2,6 %)

Sjeldne: parestesi*

Karsykdommer

Sjeldne: hypertensjon*

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: oppkast (1,1 %), magesmerter (1,1 %)

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: pigmentesykdommer (1,1 %)

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: artralgi (1,1 %), smerte i ekstremitetene (5,1 %)

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært sjeldne: gynekomasti*

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: hevelse på administrasjonsstedet (30,8 %)

Vanlige: smerte på administrasjonsstedet (9,9 %), avfarging på administrasjonsstedet (8,8 %), erytem på administrasjonsstedet (7,7 %), knute på administrasjonsstedet (4,4 %), varme på administrasjonsstedet (1,1 %), pyreksi (2,6 %), ødem (lokalt og generalisert)*

Undersøkelser

Vanlige: redusert blodkortisol (2,2 %)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på injeksjonsstedet

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos barn var reaksjoner forbundet med administrasjonsstedet, de fleste av mild til moderat grad. Få pasienter avbrøt behandlingen som følge av reaksjoner på administrasjonsstedet.

Immunogenitet

I den pediatrike pilotstudien ble det observert antistoffrespons på somatropin ved to eller flere besøk hos 33 % av pasientene. Det ble ikke observert noen effekt på sikkerhet eller effektivitet. Det er usannsynlig at antistoffrespons på behandling med Somatropin Biopartners er av klinisk betydning.

Med hensyn til antistoffer mot vertscelleproteiner, ble det funnet lave anti-S.-Cerevisiae-protein antistofftitre på omtrent samme nivå som hos normal ubehandlet populasjon hos noen pasienter som ble behandlet med legemidlet. Det er usannsynlig at dannelsen av antistoffer med lav bindingskapasitet har klinisk betydning.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V](#).

4.9 Overdosering

Akutt overdosering kan i første omgang føre til hypoglykemi og deretter til hyperglykemi. På grunn av legemidlets depotvirkninger, kan maksimalt nivå av veksthormon forventes å inntre omtrent 15 timer etter injeksjon, se pkt. 5.2. Overdosering over lang tid kan føre til tegn og symptomer på gigantisme og/eller akromegali i samsvar med kjente virkninger av overdoser av hGH.

Behandling er symptomatisk og støttende. Det finnes ingen antidot for overdose av somatropin. Det anbefales å overvåke tyreoidfunksjonen etter en overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofyse-, og hypothalamushormoner og analoger, somatropin og somatropinagonister; ATC-kode: H01AC01

Somatropinen i dette legemidlet er et polypeptidhormon fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. Det har 191 aminosyrerester og en molekylvekt på 22 125 dalton. Virkestoffets aminosyresekvens er identisk med aminosyresekvensen til hGH fra hypofysen. Somatropinen i dette legemidlet syntetiseres i gjærsoppceller (*Saccharomyces cerevisiae*).

Virkningsmekanisme

De biologiske effektene av somatropin er ekvivalente med effektene til hGH fra hypofysen.

Hovedeffekten til somatropin hos barn er stimulering av vekstplater i lange ben. I tillegg stimuleres cellulær proteinsyntese og nitrogenretensjon.

Farmakodynamiske effekter:

Somatropin stimulerer lipidmetabolismen, øker plasmanivået av fettsyrer og HDL-kolesterol (lipoprotein med høy tetthet) og senker total kolesterol i plasma.

Somatropinbehandling har en fordelaktig virkning på kroppssammensetningen hos pasienter med (GHD), ved at kroppens fettbeholdning reduseres og den fettfrie kroppsmassen økes. Langtidsbehandling av pasienter med veksthormonmangel øker benmineraltettheten.

Somatropin kan indusere insulinresistens. Store doser av somatropin kan ha negativ effekt på glukosetoleransen.

Klinisk effekt og sikkerhet

I en randomisert, parallell-gruppe, multisenter fase III studie, ble 178 barn mellom 3 og 12 år med organisk og/eller idiopatisk GHD randomisert til å få Somatropin Biopartners enten ukentlig (0,5 mg/dag) eller daglig rekombinant hGH (0,03 mg per dag) i 12 måneder. Resultatene viste at somatropin administrert ukentlig ikke var dårligere enn daglig administrert rekombinant hGH med hensyn til det primære endepunktet veksthastighet etter 12 måneder. Lignende resultater ble oppnådd for alle andre vurderte parametere, inkludert SDS-høyde (standard avvik score), benvekst, IGFI og IGF BP-3. Hos barn som fikk Somatropin Biopartners ble det observert høyere forekomst av (ikke-alvorlige) reaksjoner på administrasjonsstedet og en høyere rate av dannelse av (ikke-neutraliserende) antistoffer mot somatropin sammenlignet med barn som ble administrert rekombinant veksthormon daglig (se også pkt. 4.4 og 4.8).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter gjentatt ukentlig subkutan administrering av en gjennomsnittlig dose på 0,5 mg/kg somatropin depot hos barn i prepuberteten med GHD var C_{max} og t_{max} for plasma menneskelig veksthormon (hGH) henholdsvis omtrent 60,7 ng/ml og 12 h. Generelt økte T_{max} og AUC omtrent proporsjonalt med dose over et doseområdet på 0,2 til 0,7 mg/kg hos barn i prepuberteten med GHD. Tilsynelatende terminal halveringstid var ca 7,4 timer hos barn, som antakeligvis avspeiler langsom absorpsjon fra injeksjonsstedet.

T_{max} , og halveringstiden var lenger etter administrasjon av Somatropin Biopartners enn når produkter med umiddelbar frisetting var blitt administrert én gang daglig til de samme pasientene, og avspeilet Somatropin Biopartners langsommere og mer langvarige frisetting av hGH fra injeksjonsstedet.

Distribusjon

Det er ikke observert noen akkumulering av hGH etter flere doser av dette legemidlet.

Biotransformasjon / Eliminasjon

Metabolisering av hGH omfatter klassisk proteinkatabolisering i både lever og nyre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske farmakokinetiske og farmakodynamiske studier hos hunder og unge aper viste at Somatropin Biopartners ga langsom frisetting av rekombinant hGH og økte serum IGF-I i en lengre periode på 5-6 dager.

Ikke-kliniske data indikerte ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering; og gentoksisitet.

Dyrestudier med somatropin er ikke tilstrekkelige for å vurdere potensialet for reproduksjonstoksitet. Studier av reproduksjonstoksitet utført med andre somatropinlegemidler påviste ingen økt risiko for bivirkninger for embryo eller foster. Høyere doser enn terapeutisk dose hos mennesker har vist bivirkninger på reproduksjonsfunksjonen hos rotter av begge kjønn samt hos hannhunder. Muligens gjennom forstyrrelse av hormonell regulering. Det ble ikke observert bivirkninger hos kaniner og aper.

Det er ikke gjennomført langtidsstudier av karsinogenitet med Somatropin Biopartners. Det finnes ingen spesifikke studier av lokal toleranse hos dyr etter subkutan injeksjon er ikke gjort. Data fra toksisitetsstudier ved gjentatt dosering påviste opphovnet og inflammatorisk infiltrat på injeksjonsstedene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver:

Natriumhyaluronat

Eggfosfolipider

Natriumdihydrogenfosfat, vannfritt

Dinatriumfosfat, vannfritt.

Oppløsningsvæske:

Triglyserider av middels kjedelengde.

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter rekonstituering: Av mikrobiologiske hensyn må produktet brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver: Hetteglass (type I) lukket med butylgummipropp og lysegrønt vippelukk (aluminium og plast).

Oppløsningsvæske: Hetteglass (type I) lukket med butylgummipropp og vippelukk (aluminium og plast).

Hvert hetteglass med pulver gir 10 mg somatropin. Hvert hetteglass med oppløsningsvæske inneholder 1,5 ml væske.

Pakningsstørrelser:

1 hetteglass med pulver og 1 hetteglass med oppløsningsvæske.

4 hetteglass med pulver og 4 hetteglass med oppløsningsvæske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering

Somatropin Biopartners 10 mg rekonstitueres i 0,7 ml oppløsningsvæske.

Suspensjonen skal være homogen og hvit.

Hetteglasset med 10 mg inneholder en overfylling av somatropinpulver slik at det kan trekkes ut opptil 10 mg (0,5 ml suspensjon) somatropin når den er rekonstituert.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Bruk aseptiske teknikker ved rekonstituering og fortynning for å sikre at den tilberedte suspensjonen er steril. Varm opp hetteglasset med oppløsningsvæske til romtemperatur, og knips på og ryst hetteglasset med pulver til pulveret beveger seg fritt. Etter at beskyttelseshetten på begge hetteglassene er fjernet, skal gummiproppene rengjøres med alkoholtørk. Bruk en 19-gauge 1 ml gradert sprøyte eller bredere nål for å trekke ut injeksjonsvæsken fra hetteglasset. Sprøyten skal fylles med et luftvolum som tilsvarer nødvendig volum av injeksjonsvæsken, og luften skal injiseres i hetteglasset med oppløsningsvæske for å gjøre det lettere å trekke ut injeksjonsvæsken. Snu hetteglasset opp ned, med sprøyten i og sprøytespissen i injeksjonsvæsken. Knips forsiktig på hetteglasset for å fjerne eventuelle bobler. Trekk stempellet forsiktig oppover, helt til alle boblene er fjernet fra sprøyten og nålen. Fyll sprøyten med riktig volum injeksjonsvæske som angitt over og trekk deretter sprøytespissen ut av hetteglasset. Eventuelle rester av injeksjonsvæske skal ikke brukes til en annen forberedelse.

Hold nålen mot innsiden av veggen på hetteglasset og injiser alt innholdet i sprøyten i hetteglasset med pulver. Uten å berøre gummi øverst på hetteglasset skal hetteglasset rystes godt til innholdet er helt blandet. Dette tar omtrent 60 sekunder, men kan ta opptil 90 sekunder. Ikke stans rystingen før suspensjonen er homogen, hvit og alt pulveret på bunnen er løst opp. Etter rekonstituering skal legemidlet brukes øyeblikkelig før sedimentering inntreffer. Hvis suspensjonen ikke brukes øyeblikkelig, må den rekonstitueres ved å rystes umiddelbart før injeksjon. Trekk ut riktig volum med en steril sprøyte ved hjelp av en 26-gauge steril nål: Sett hetteglasset opp ned med sprøyten i, og plasser sprøytespissen i suspensjonen som deretter trekkes forsiktig ut. Knips forsiktig på sprøyten for å fjerne små luftbobler. Pulveret skal blandes homogent i injeksjonsmidlet før administrering. Hold sprøyten rett opp og trykk lett på stempellet til det vises en liten dråpe injeksjonsvæske på enden av nålen. Rengjør injeksjonsstedet med et alkoholtørk og injiser suspensjonen i løpet av 5 sekunder.

Detaljert informasjon om administrering av dette legemidlet er gitt i pkt. 3 i pakningsvedlegget.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.08.2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Somatropin Biopartners 20 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass gir 20 mg somatropin* (som tilsvarer 60 IE).

Etter rekonstituering inneholder 1 ml suspensjon 20 mg somatropin (20 mg/ml).

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Hvitt eller nesten hvitt pulver. Oppløsningsvæsken er en klar, oljeaktig væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Somatropin Biopartners er indisert for barn og ungdom fra 2 til 18 år for langtidsbehandling av vekstsvikt som skyldes utilstrekkelig sekresjon av endogent veksthormon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med veksthormon skal utføres og overvåkes av leger som har tilstrekkelig erfaring i diagnostisering og behandling av pasienter med veksthormonmangel (GHD).

Dosering

Anbefalt dose og maksimal dose er 0,5 mg/kg/uke og må ikke overskrides. Hos barn skal Somatropin Biopartners administreres subkutant med en suspensjonskonsentrasjon på 20 mg/ml. For dosering, se tabellen under.

Det anbefales å ikke overstige et maksimalt injeksjonsvolum på 1 ml per injeksjonssted, som tilsvarer en dose på 20 mg somatropin.

Hos barn opptil 20 kg finnes Somatropin Biopartners 10 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

Maksimal uttrekkbar mengde somatropin et et hetteglass suspensjon er 20 mg, som er tilstrekkelig for administrering hos barn opptil 40 kg kroppsvekt. For barn som veier mer enn 40 kg, kan det brukes 2 hetteglass (ett med 10 mg og ett med 20 mg eller to hetteglass med 20 mg) avhengig av kroppsvekten, som angitt i tabellen under. Maksimalt injeksjonsvolum per injeksjonssted skal ikke

overstige 1 ml. Hos barn som veier over 40 kg, skal derfor totalt injeksjonsvolum fordeles likt på to injeksjonssteder, siden det er behov for mer enn 1 ml suspensjon.

Omregning fra pasientens kroppsvekt til dose, antall hetteglass, totalt injeksjonsvolum og antall injeksjoner hos pediatriske pasienter

Pasientens kroppsvekt (kg)	Dose (mg)	Hetteglass og oppløsningsvæske for tilberedelse av én dose*	Injeksjonsvolum (ml)	Antall injeksjoner per dose
4	2	Et hetteglass med 10 mg rekonstituert i 0,7 ml oppløsningsvæske	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	Et hetteglass med 20 mg rekonstituert i 1,2 ml oppløsningsvæske	0,55	
24	12		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	Et hetteglass med 10 mg rekonstituert i 0,7 ml oppløsningsvæske og Et hetteglass med 20 mg rekonstituert i 1,2 ml oppløsningsvæske	1,05	2
44	22		1,1	
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	To hetteglass med 20 mg rekonstituert i 1,2 ml oppløsningsvæske hver	1,55	
64	32		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 hetteglass inneholder en overfylling av somatropin for uttrekking av riktig mengde somatropin når den er rekonstituert (se pkt. 6.6).

Behandling med dette legemidlet bør opprettholdes inntil endelig høyde er nådd, eller til epifysen er lukket.

Hos pasienter hvor GHD oppstår i barndommen, fortsetter i ungdommen, skal behandlingen opprettholdes til fullstendig somatisk utvikling (f.eks. kroppsbygning, benmasse) er nådd. For overvåkning er oppnåelse av normal maksimal benmasse definert som en T-score > -1 (dvs. standardisert til gjennomsnittlig maksimal benmasse målt ved dobbel røntgen-absorpsjonsmetri (DXA) ved å ta hensyn til kjønn og etnisitet) et av behandlingsmålene i løpet av overgangssperioden. Når normal maksimal benmasse er nådd, bør pasientene gå over på Somatropin Biopartners for voksne, hvis klinisk indisert, og anbefalt dose for voksne.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Det foreligger ingen informasjon om pasienter med nyre- eller leversvikt og det er derfor ikke mulig å gi spesielle doseringsanbefalinger.

Pediatrisk populasjon (under 2 års alder)

Somatropin Biopartners må ikke brukes hos barn under 2 år.

Administrasjonsmåte

Pasienten eller pleieren skal få opplæring i administrasjonsprosedyren før egeninjeksjon.

Somatropin Biopartners skal administreres subkutan én gang i uken. Injeksjonen skal gjøres umiddelbart etter rekonstituering av suspensjonen.

Subkutan injeksjon skal alltid administreres på samme tidspunkt på dagen for å øke compliance, og injeksjonsstedet bør varieres for å forhindre lipoatrofi.

For instruksjoner om rekonstituering av legemidlet før administrasjon, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene, se pkt. 6.1.
- Somatropin skal ikke brukes ved påvist aktiv tumor. Intrakraniell tumor skal være inaktiv, og anti-tumorbehandling skal være fullført før start med veksthormonbehandling. Behandling skal avbrytes ved påvist (gjen)vekst av tumor.
- Somatropin må ikke brukes for å fremme veksten hos barn med lukkede epifyser.
- Pasienter med akutt kritisk sykdomstilstand som følge av komplikasjoner etter åpen hjerte- eller bukkinurgi, multiple traumer, akutt respirasjonssvikt eller lignende tilstander skal ikke behandles med somatropin.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Maligniteter

Pasienter med tidligere tumorer skal ha en rutineundersøkelse for å fastsette framgang eller tilbakefall.

Hos pediatriske pasienter er det ikke påvist at erstatning av veksthormon påvirker tilbakevendelsesraten eller gjenvekst av intrakranielle neoplasmer, men standard klinisk prosedyre krever regelmessige pituitære bilder av pasienter som tidligere har hatt pituitær sykdom. Det anbefales at disse pasientene gjennomgår en baseline scan før start av erstatningsterapi med vekstformon.

Det er økt risiko for at pediatriske pasienter med tidligere maligniteter utvikler sekundær neoplasme ved behandling med veksthormon, spesielt hvis behandlingen av den første maligniteten omfattet radioterapi. Disse pasientene bør få råd om risikoene før de starter behandlingen.

Benign intrakraniell hypertensjon

I tilfeller med alvorlig eller tilbakevendende hodepine, synsforstyrrelser, kvalme og/eller oppkast anbefales det å utføre funduskopi med henblikk på papilleødem. Dersom papilleødem diagnostiseres, bør diagnosen benign intrakraniell hypertensjon vurderes, og hvis det er mulig bør veksthormonbehandlingen avbrytes. Det foreligger ikke per i dag tilstrekkelig dokumentasjon for å veilede vedrørende kliniske beslutninger for pasienter med tidligere intrakraniell hypertensjon. Hvis veksthormonbehandling gjenopptas, er det nødvendig med nøye overvåkning av symptomer på intrakraniell hypertensjon.

Insulinsensitivitet

Pasienter som behandles med somatropin bør overvåkes for tegn på glukoseintoleranse, siden hGH kan føre til insulinresistens og hyperglykemi. For pasienter med diabetes mellitus kan det være nødvendig å justere insulindosen etter behandlingsstart med et somatropin. Pasienter med diabetes, glukoseintoleranse eller med risikofaktorer for diabetes, bør overvåkes nøye ved behandling med somatropin.

Tyreoideafunksjon

Veksthormon øker den ekstratyreoidale omdannelsen av T4 til T3 som kan føre til en reduksjon i T4-serumkonsentrasjon og en økning i T3-serumkonsentrasjon. Pasienter med sentral subklinisk hypotyreoidisme kan utvikle hypotyreoidisme etter å ha startet behandling med veksthormon. Feilbehandling av hypotyreoidisme kan hindre optimal respons på somatropin. Pasienter med hypopituitarisme som får erstatningsbehandling med tyroksin, kan utvikle hyperpituitarisme. Tyreoideafunksjonen må derfor overvåkes nøye hos alle pasienter.

Adrenal funksjon

Veksthormonbehandling kan fremme utvikling av adrenalinsuffisiens og potensielle fatale binyrekriser hos pasienter med organisk GHD eller idiopatisk panhypopituitarisme. Det er derfor ytterst nødvendig å vurdere baseline og stressdoser av glukokortikoider som må justeres ved start med veksthormonbehandling.

Andre forsiktighetsregler

Dette legemidlet er ikke indisert for behandling av pasienter med vekstsvikt som skyldes Prader-Willi-syndrom, med mindre disse pasientene også er diagnostisert med GHD. Det finnes rapporter om søvnapné og plutselig død etter start med veksthormonbehandling hos pasienter med Prader-Willi-syndrom, som hadde én eller flere av følgende risikofaktorer: alvorlig fedme, historie med luftveisobstruksjon eller søvnapné, eller uidentifisert luftveisinfeksjon.

Hypoglykemi kan inntreffe etter utilsiktet intramuskulær injeksjon.

Pediatriske pasienter med endokrine sykdommer, inkludert GHD, kan oftere utvikle epiphysiolysis capitis femoris. Barn som begynner å halte under behandling med veksthormon skal undersøkes.

Anbefalt ukentlig dose hos barn (dvs., 0,5 mg/kg /per uke) må ikke overstiges, siden det er liten erfaring med høere doser i denne pasientgruppen.

Leukemi

Det er rapportert om leukemi hos et lavt antall pasienter med GHD, hvorav noen er blitt behandlet med somatropin. Det foreligger imidlertid ingen bevis på at forekomsten av leukemi er høyere hos mottakere av veksthormonbehandling uten forhåndsdisposisjoner.

Skoliose

Progresjon av skoliose kan inntreffe hos pasienter som opplever raskt vekst. Siden somatropin øker vekstraten, bør pasienter som tidligere har hatt skoliose og som behandles med somatropin overvåkes for skolioseprogresjon. Somatropin er ikke påvist å øke tilfellene av eller alvorlighetsgraden av skoliose.

Antistoffer

Noen pasienter kan utvikle antistoffer mot legemidlet. Somatropin Biopartners har induisert dannelsen av antistoffer hos omtrent 33 % av pediatriske pasienter. Bindingskapasiteten til disse antistoffene er lav og kliniske konsekvenser forbundet med denne dannelsen er ikke påvist. Man bør teste for antistoffer mot somatropin hos pasienter med uteblitt veksthormonrespons som ikke kan forklares av andre faktorer.

Reaksjoner på administrasjonsstedet

De hyppigste bivirkningene som ble rapportert var opphovning på administrasjonsstedet hos omtrent 43 % av de pediatriske pasientene. Få pasienter avbrøt behandlingen som følge av reaksjoner på administrasjonsstedet, se pkt. 4.8.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, det vil så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Overdreven bruk av glukokortikoider vil hindre veksteffekten hGH. For pasienter som samtidig får behandling med glukokortikoider kreves nøyaktig dosejustering for å unngå en inhibisjonseffekt på vekst.

Veksthormoner øker den ekstratyreoidale omdannelsen av tyroksin (T4) til trijodtyronin(T3) og kan avdekke sentral hypothyreoidisme. Det kan derfor bli nødvendig å starte med eller justere substitusjonsbehandling med tyroksin.

Veksthormoner reduserer omdannelsen av kortison til kortisol og kan avdekke tidligere uoppdaget sentral hypoadrenalisme eller gjøre lave substitusjonsdoser med glukokortikoider uvirksomme.

Pasienter som tar insulin mot diabetes mellitus bør overvåkes nøye under behandling med somatropin. Siden hGH kan indusere en tilstand med insulinresistens, kan det være nødvendig med justering av insulindosen.

Administrasjon av somatropin kan øke clearance av forbindelser som er kjent for å metaboliseres av cytokrom P450-isoenzymer. Clearance av forbindelser som metaboliseres av cytokrom P450 3A4 (f.eks. kjønnsormoner, kortikosteroider, antikonvulsiva og ciklosporin) kan øke, noe som kan resultere i lavere plasmanivåer av disse forbindelsene. Den kliniske betydningen av dette er ukjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Somatropi Biopartners er ikke anbefalt hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av dette legemidlet hos gravide kvinner. En begrenset mengde data på eksponering overfor somatropinblandinger tidlig i svangerskapet indikerer ikke uønskede svangerskapsutfall. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Under normal graviditet falt nivåene for pituitært veksthormon betydelig etter 20 ukers svangerskap, og ble erstattet med veksthormon fra placenta etter 30 uker. På bakgrunn av dette er det usannsynlig at fortsatt erstatningsterapi med somatropin vil være nødvendig hos kvinner med veksthormonsvikt i løpet av tredje trimester av svangerskapet. Somatropin Biopartners er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ikke utført kliniske studier med Somatropin hos kvinner som ammer. Det er ukjent om somatropin utskilles i morsmelk, men absorpsjon av intakt protein fra gastrointestinaltrakten til spedbarnet er usannsynlig. Det bør utvises forsiktighet ved administrering av dette legemidlet til ammende kvinner.

Fertilitet

Studier på dyr med andre somatropinformuleringer har påvist bivirkninger, men tilgjengelige ikke-kliniske data ansees som utilstrekkelige for å kunne trekke sikre konklusjoner om bruk hos mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Somatropin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Kliniske undersøkelser omfattet omtrent 530 pasienter som ble behandlet med Somatropin Biopartners. Oppståtte bivirkninger var stort sett forbigående og alvorlighetsgraden var generelt mild til moderat. Somatropin Biopartners' sikkerhetsprofil er generelt i samsvar med den velkjente sikkerhetsprofilen ved daglig behandling med veksthormon. De hyppigst rapporterte bivirkningene var forbundet med reaksjoner på administrasjonsstedet, perifert ødem, hodepine, myalgi, artralgi, parestesi, hypotyreoidisme og redusert fritt tyroksin.

Ordnet liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger ble observert ved behandling med Somatropin Biopartners i en 12-måneders kontrollert komparativ klinisk studie med 178 barn med vekstsvikt på grunn av utilstrekkelig sekresjon av endogent veksthormon og i en 6-måneders undersøkelsesstudie. Ytterligere rapporter basert på utgitt informasjon for daglig behandling med veksthormoner er angitt med stjerne. Frekvensen av bivirkningene oppført under er definert i henhold til følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært vanlige: Antistoffdannelse mot veksthormon (33 %), se avsnitt "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger", under "Immunogenitet"

Endokrine sykdommer

Vanlige: Hyperkortisolisme (7,7 %), hypotyreodisme (2,2 %), adrenal kortikal insuffisiens (3,3 %), hypotyreose sekundært til TSH-mangel (2,6 %), redusert fritt thyroksin (4,4 %), økt TSH i blodet (2,2 %)

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Mild hyperglemi*

Ikke kjent: Insulinresistans*

Psykiatriske lidelser

Svært sjeldne: Søvnløshet*

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: hodepine (4,4 %), letargi (1,1 %), svimmelhet (2,6 %)

Sjeldne: parestesi*

Karsykdommer

Sjeldne: hypertensjon*

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: oppkast (1,1 %), magesmerter (1,1 %)

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: pigmentesykdommer (1,1 %)

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: artralgi (1,1 %), smerte i ekstremitetene (5,1 %)

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært sjeldne: gynekomasti*

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: hevelse på administrasjonsstedet (30,8 %)

Vanlige: smerte på administrasjonsstedet (9,9 %), avfarging på administrasjonsstedet (8,8 %), erytem på administrasjonsstedet (7,7 %), knute på administrasjonsstedet (4,4 %), varme på administrasjonsstedet (1,1 %), pyreksi (2,6 %), ødem (lokalt og generalisert)*

Undersøkelser

Vanlige: redusert blodkortisol (2,2 %)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Reaksjoner på injeksjonsstedet

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos barn var reaksjoner på administrasjonsstedet, de fleste av mild til moderat grad. Få pasienter avbrøt behandlingen som følge av reaksjoner på administrasjonsstedet.

Immunogenitet

I den pediatrike pilotstudien ble det observert antistoffrespons på somatropin ved to eller flere besøk hos 33 % av pasientene. Det ble ikke observert noen effekt på sikkerhet eller effektivitet. Det er usannsynlig at antistoffrespons på behandling med Somatropin Biopartners er av klinisk betydning.

Med hensyn til antistoffer mot vertscelleproteiner, ble det funnet lave anti-S. *Cerevisiae* protein antistofftitre på omtrent samme nivå som hos normal ubehandlet populasjon hos noen pasienter som ble behandlet med legemidlet. Det er usannsynlig at dannelsen av antistoffer med lav bindingskapasitet har klinisk betydning.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V](#).

4.9 Overdosering

Akutt overdosering kan i første omgang føre til hypoglykemi og deretter til hyperglykemi. På grunn av legemidlets depotvirkninger, kan maksimalt nivå av veksthormon forventes å inntre omtrent 15 timer etter injeksjon, se pkt. 5.2. Overdosering over lang tid kan føre til tegn og symptomer på gigantisme og/eller akromegali i samsvar med kjente virkninger av overdoser av hGH.

Behandling er symptomatisk og støttende. Det finnes ingen antidot for overdose av somatropin. Det anbefales å overvåke tyreoidfunksjonen etter en overdose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hypofyse-, og hypothalamushormoner og analoger, somatropin og somatropinagonister; ATC-kode: H01AC01

Somatropinen i dette legemidlet er et polypeptidhormon fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. Det har 191 aminosyrerester og en molekylvekt på 22 125 dalton. Virkestoffets aminosyresekvens er identisk med aminosyresekvensen til hGH fra hypofysen. Somatropinen i dette legemidlet syntetiseres i gjærsoppceller (*Saccharomyces cerevisiae*).

Virkningsmekanisme

De biologiske effektene av somatropin er ekvivalente med effektene til hGH fra hypofysen.

Hovedeffekten til somatropin hos barn er stimulering av vekstplater i lange ben. I tillegg stimuleres cellulær proteinsyntese og nitrogenretensjon.

Farmakodynamiske effekter:

Somatropin stimulerer lipidmetabolismen; øker plasmanivået av fettsyrer og HDL-kolesterol (lipoprotein med høy tetthet) og senker total kolesterol i plasma.

Somatropinbehandling har en fordelaktig virkning på kroppssammensetningen hos pasienter med (GHD), ved at kroppens fettbeholdning reduseres og den fettfrie kroppsmassen økes. Langtidsbehandling av pasienter med veksthormonmangel øker benmineraltettheten.

Somatropin kan indusere insulinresistens. Store doser av somatropin kan ha negativ effekt på glukosetoleransen.

Klinisk effekt og sikkerhet

I en randomisert, parallell-gruppe, multisenter fase III studie, ble 178 barn mellom 3 og 12 år med organisk og/eller idiopatisk GHD randomisert til å få Somatropin Biopartners enten ukentlig (0,5 mg/dag) eller daglig rekombinant hGH (0,03 mg per dag) i 12 måneder. Resultatene viste at somatropin administrert ukentlig ikke var dårligere enn daglig administrert rekombinant hGH med hensyn til det primære endepunktet veksthastighet etter 12 måneder. Lignende resultater ble oppnådd for alle andre vurderte parametere, inkludert SDS-høyde (standard avvik score), benvekst, IGFI og IGF BP-3. Hos barn som fikk Somatropin Biopartners ble det observert høyere forekomst av (ikke-alvorlige) reaksjoner på administrasjonsstedet og en høyere rate av dannelselse av (ikke-neutraliserende) antistoffer mot somatropin sammenlignet med barn som ble administrert rekombinant veksthormon daglig (se også pkt. 4.4 og 4.8).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter gjentatt ukentlig subkutan administrering av en gjennomsnittlig dose på 0,5 mg/kg somatropindepot hos barn i prepuberteten med GHD var C_{max} og t_{max} for plasma menneskelig veksthormon (hGH), var henholdsvis omtrent 60,7 ng/ml og 12 h. Generelt økte T_{max} og AUC omtrent proporsjonalt med dose over et doseområdet på 0,2 til 0,7 mg/kg hos barn i prepuberteten med GHD. Tilsynelatende terminal halveringstid var ca 7,4 timer hos barn, som antakeligvis avspeiler langsom absorpsjon fra injeksjonsstedet.

T_{max} og halveringstiden var lenger etter administrasjon av Somatropin Biopartners enn når produkter med umiddelbar frisetting var blitt administrert én gang daglig til de samme pasientene, og avspeilet Somatropin Biopartners langsommere og mer langvarige frisetting av hGH fra injeksjonsstedet.

Distribusjon

Det er ikke observert noen akkumulering av hGH etter flere doser av dette legemidlet.

Biotransformasjon / Eliminasjon

Metabolisering av hGH omfatter klassisk proteinkatabolisering i både lever og nyre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske farmakokinetiske og farmakodynamiske studier hos hunder og unge aper viste at Somatropin Biopartners ga langsom frisetting av rekombinant hGH og økte serum IGF-I i en lengre periode på 5-6 dager.

Ikke-kliniske data indikerte ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering; og gentoksisitet.

Dyrestudier med somatropin er ikke tilstrekkelige for å vurdere potensialet for reproduksjonstoksitet. Studier av reproduksjonstoksitet utført med andre somatropinlegemidler påviste ingen økt risiko for bivirkninger for embryo eller foster. Høyere doser enn terapeutisk dose hos mennesker har vist bivirkninger på reproduksjonsfunksjonen hos rotter av begge kjønn samt hos hannhunder. Muligens gjennom forstyrrelse av hormonell regulering. Det ble ikke observert bivirkninger hos kaniner og aper.

Det er ikke gjennomført langtidsstudier av karsinogenisitet med Somatropin Biopartners. Det finnes ingen spesifikke studier av lokaltoleranse hos dyr etter subkutan injeksjon er ikke gjort. Data fra toksisitetsstudier med gjentatt dosering påviste opphovning og inflammatorisk infiltrat på injeksjonsstedene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver:

Natriumhyaluronat

Eggfosfolipider

Hydroid dinatriumhydrogenfosfat

Vannfritt dinatriumfosfat.

Oppløsningsvæske:

Triglyserider av middels kjedelengde.

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter rekonstituering: Av mikrobiologiske hensyn må produktet brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulver: Hetteglass (type I) lukket med butylgummipropp og grønt vippeløkk (aluminium og plast).

Oppløsningsvæske: Hetteglass (type I) lukket med butylgummipropp og vippeløkk (aluminium og plast).

Hvert hetteglass med pulver gir 20 mg somatropin. Hvert hetteglass med oppløsningsvæske inneholder 1,5 ml væske.

Pakningsstørrelser:

1 hetteglass med pulver og 1 hetteglass med oppløsningsvæske.

4 hetteglass med pulver og 4 hetteglass med oppløsningsvæske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering

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

Suspensjonen skal være homogen og hvit.

Hetteglasset med 20 mg inneholder en overfylling av somatropinpulver slik at det kan trekkes ut opptil 20 mg (1 ml suspensjon) somatropin når den er rekonstituert.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Bruk aseptiske teknikker ved rekonstituering og fortynning for å sikre at den tilberedte suspensjonen er steril. Varm opp hetteglasset med oppløsningsvæske til romtemperatur, og knips på og ryst hetteglasset med pulver til pulveret beveger seg fritt. Etter at beskyttelseshetten på begge hetteglassene er fjernet, skal gummiproppene rengjøres med alkoholtørk. Bruk en 19-gauge 1 ml gradert sprøyte eller bredere nål for å trekke ut injeksjonsvæsken fra hetteglasset. Sprøyten skal fylles med et luftvolum som tilsvarer nødvendig volum av injeksjonsvæsken, og luften skal injiseres i hetteglasset med oppløsningsvæske for å gjøre det lettere å trekke ut injeksjonsvæsken. Snu hetteglasset opp ned, med sprøyten i og sprøytespissen i injeksjonsvæsken. Knips forsiktig på hetteglasset for å fjerne eventuelle bobler. Trekk stemplet forsiktig oppover, helt til alle boblene er fjernet fra sprøyten og nålen. Fyll sprøyten med riktig volum injeksjonsvæske som angitt over og trekk deretter sprøytespissen ut av hetteglasset. Eventuelle rester av injeksjonsvæske skal ikke brukes til en annen forberedelse.

Hold nålen mot innsiden av veggen på hetteglasset og injiser alt innholdet i sprøyten i hetteglasset med pulver. Uten å berøre gummiøverst på hetteglasset skal hetteglasset rystes godt til innholdet er helt blandet. Dette tar omtrent 60 sekunder, men kan ta opptil 90 sekunder. Ikke stans rystingen før suspensjonen er homogen, hvit og alt pulveret på bunnen er løst opp. Etter rekonstituering skal legemidlet brukes øyeblikkelig før sedimentering inntreffer. Hvis suspensjonen ikke brukes øyeblikkelig, må den rekonstitueres ved å rystes umiddelbart før injeksjon. Trekk ut riktig volum med en steril sprøyte ved hjelp av en 26-gauge steril nål: Sett hetteglasset opp ned med sprøyten i, og plasser sprøytespissen i suspensjonen som deretter trekkes forsiktig ut. Knips forsiktig på sprøyten for å fjerne små luftbobler. Pulveret skal blandes homogent i injeksjonsmiddelet før administrering. Hold sprøyten rett opp og trykk lett på stemplet til det vises en liten dråpe injeksjonsvæske på enden av nålen. Rengjør injeksjonsstedet med et alkoholtørk og injiser suspensjonen i løpet av 5 sekunder.

Detaljert informasjon om administrering av dette legemidlet er gitt i pkt. 3 i pakningsvedlegget.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05.08.2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER)
OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE SOMATROPIN BIOPARTNERS 2 MG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Somatropin Biopartners 2 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
Somatropin
For voksne

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Et hetteglass pulver gir 2 mg somatropin (6 IE). Etter rekonstituering inneholder 0,2 ml suspensjon 2 mg (10 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: natriumhyaluronat, eggfosfolipider, vannfritt natriumdihydrogenfosfat, vannfritt dinatriumhydrogenfosfat
Oppløsningsvæske: Triglyserider av middels kjedelengde.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

4 hetteglass med 2 mg pulver
4 hetteglass med 1,5 ml oppløsningsvæske

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

En gang i uken
Les pakningsvedlegget for bruk
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato
Skal brukes umiddelbart etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/849/001 4 hetteglass med pulver og 4 hetteglass med oppløsningsvæske

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Somatropin Biopartners 2 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED PULVER 2 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Somatropin Biopartners 2 mg pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
somatropin
SC
For voksne

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 mg (6 IE)

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE SOMATROPIN BIOPARTNERS 4 MG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Somatropin Biopartners 4 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
somatropin
For voksne

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Et hetteglass pulver gir 4 mg somatropin (12 IE). Etter rekonstituering inneholder 0,4 ml suspensjon 4 mg (10 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: natriumhyaluronat, eggfosfolipider, vannfritt natriumdihydrogenfosfat, vannfritt dinatriumhydrogenfosfat
Oppløsningsvæske: Triglyserider av middels kjedelengde.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
4 hetteglass med 4 mg pulver
4 hetteglass med 1,5 ml oppløsningsvæske

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

En gang i uken
Les pakningsvedlegget for bruk
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato
Skal brukes umiddelbart etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/849/002 4 hetteglass med pulver og 4 hetteglass med oppløsningsvæske

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Somatropin Biopartners 4 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED PULVER 4 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Somatropin Biopartners 4 mg pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
somatropin
SC
For voksne

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

4 mg (12 IE)

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE SOMATROPIN BIOPARTNERS 7 MG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Somatropin Biopartners 7 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
Somatropin
For voksne

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Et hetteglass pulver gir 7 mg somatropin (21 IE). Etter rekonstituering inneholder 0,7 ml suspensjon 7 mg (10 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: natriumhyaluronat, eggfosfolipider, vannfritt natriumdihydrogenfosfat, vannfritt dinatriumhydrogenfosfat
Oppløsningsvæske: Triglyserider av middels kjedelengde.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
4 hetteglass med 7 mg pulver
4 hetteglass med 1,5 ml oppløsningsvæske

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

En gang i uken
Les pakningsvedlegget for bruk
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato
Skal brukes umiddelbart etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/849/003 4 hetteglass med pulver og 4 hetteglass med oppløsningsvæske

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Somatropin Biopartners 7 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED PULVER 7 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Somatropin Biopartners 7 mg pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
somatropin
SC
For voksne

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

7 mg (21 IE)

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE SOMATROPIN BIOPARTNERS 10 MG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Somatropin Biopartners 10 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
somatropin
For barn og ungdom (2 til 18 år)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Et hetteglass pulver gir 10 mg somatropin (30 IE). Etter rekonstituering inneholder 0,5 ml suspensjon 10 mg (20 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: natriumhyaluronat, eggfosfolipider, vannfritt natriumdihydrogenfosfat, vannfritt dinatriumhydrogenfosfat
Oppløsningsvæske: Triglyserider av middels kjedelengde.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
1 hetteglass med 10 mg pulver
1 hetteglass med 1,5 ml oppløsningsvæske
4 hetteglass med 10 mg pulver
4 hetteglass med 1,5 ml oppløsningsvæske

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

En gang i uken
Les pakningsvedlegget før bruk
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

Skal brukes umiddelbart etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/849/004 1 hetteglass med pulver og 1 hetteglass med oppløsningsvæske
EU/1/13/849/005 4 hetteglass med pulver og 4 hetteglass med oppløsningsvæske

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Somatropin Biopartners 10 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED PULVER 10 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Somatropin Biopartners 10 mg pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
somatropin
SC
For barn og ungdom (2 til 18 år)

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 mg (30 IE)

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE SOMATROPIN BIOPARTNERS 20 MG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Somatropin Biopartners 20 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
somatropin
For barn og ungdom (2 til 18 år)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Et hetteglass pulver gir 20 mg somatropin (60 IE). Etter rekonstituering inneholder 1 ml suspensjon 20 mg (20 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Pulver: natriumhyaluronat, eggfosfolipider, vannfritt natriumdihydrogenfosfat, vannfritt dinatriumhydrogenfosfat
Oppløsningsvæske: Triglyserider av middels kjedelengde.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
20 mg pulver i et hetteglass og 1,5 oppløsningsvæske i et hetteglass
1 hetteglass med 20 mg pulver
1 hetteglass med 1,5 ml oppløsningsvæske
4 hetteglass med 20 mg pulver
4 hetteglass med 1,5 ml oppløsningsvæske

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

En gang i uken
Les pakningsvedlegget før bruk
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato
Brukumiddelbart etter rekonstituering.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/849/006 1 hetteglass med pulver og 1 hetteglass med oppløsningsvæske
EU/1/13/849/007 4 hetteglass med pulver og 4 hetteglass med oppløsningsvæske

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Somatropin Biopartners 20 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED PULVER 20 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Somatropin Biopartners 20 mg pulver til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
somatropin
SC
For barn og ungdom (2 til 18 år)

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

20 mg (60 IE)

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS MED OPPLØSNINGSVÆSKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Oppløsningsvæske for Somatropin Partners

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1,5 ml triglyserider av middels kjedelengde

6. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Somatropin Biopartners 2 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
Somatropin Biopartners 4 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon
Somatropin Biopartners 7 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

For voksne

somatropin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Somatropin Biopartners er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Somatropin Biopartners
3. Hvordan du bruker Somatropin Biopartners
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Somatropin Biopartners
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Somatropin Biopartners er og hva det brukes mot

Somatropin Biopartners inneholder humant veksthormon, også kalt somatropin. Et veksthormon regulerer veksten og utviklingen av cellene.

Dette legemidlet brukes til behandling av voksne med mangel (svikt) på veksthormon med

- veksthormonmangel oppstått i barndommen eller
- veksthormonmangel oppstått i løpet av voksen alder.

2. Hva du må vite før du bruker Somatropin Biopartners

Bruk ikke Somatropin Biopartners:

- dersom du er allergisk overfor somatropin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har kreft:
Inform legemiddellegen dersom du har en aktiv tumor (kreft). Tumorer må være inaktive og kreftbehandlingen avsluttet før du kan begynne behandling med veksthormon. Legemiddellegen din vil stanse behandlingen med dette legemidlet dersom det foreligger tegn på kreftvekst,

- dersom du er syk på grunn av en alvorlig hjerte- eller mageoperasjon,
- dersom du får behandling for mer enn én skade som følge av en alvorlig ulykke,
- dersom du opplever plutselige alvorlige pusteproblemer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Somatropin dersom du:

- er en voksen som er blitt behandlet med veksthormon i løpet av barndommen:
Legen vil undersøke deg for veksthormonmangel før start eller fortsettelse av behandlingen.
- har en genetisk sykdom kalt Prader-Willi syndrom:
Du skal ikke behandles med dette legemidlet med mindre du også lider av veksthormonmangel.
- har hatt kreft:
Legen vil undersøke deg ofte for å kontrollere at kreften ikke er blusset opp igjen.
- har symptomer som kraftig og tilbakevendende hodepine, synsendringer, kvalme og/eller oppkast som kan skyldes økt trykk i hjernen under behandlingen med veksthormon.
- lider av organisk veksthormonmangel (mangel på veksthormon som skyldes skade på hypofysen eller den del av hjernen som kalles hypothalamus) eller redusert sekresjon av hypofysehormoner:
Legen vil kontrollere nivået av binyrehormoner (glukokortikoider), og det kan bli nødvendig med justering når behandlingen med veksthormon begynner.

Overvåkning under behandlingen

- Det kan hende at legen din vil undersøke sukkermengden i urinen eller blodet ditt siden det kan påvirkes av dette legemidlet.
- Funksjonen til skjoldkirtelen (tyreoidea) må kontrolleres regelmessig siden dette legemidlet kan påvirke mengden tyreoidhormon i blodet.
Dersom skjoldkirtelen ikke fungerer skikkelig, vil kanskje heller ikke legemidlet virke som det skal.

Barn og ungdom

For behandling av barn og ungdom fra 2 til 18 år skal det brukes hetteglass med 10 mg og 20 mg somatropin.

Andre legemidler og Somatropin Biopartners

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Informér legen dersom du bruker, eller nylig har brukt, noen av de følgende legemidlene. Legen vil kanskje måtte justere dosen av Somatropin Biopartners eller de andre legemidlene:

- kortikosteroider, som kortison eller prednisolon: legemidler som reduserer betennelse eller immunsystemets aktivitet, hindrer avstøtning av organtransplantat eller for behandling av astma
- tyroksin: legemiddel for behandling av svekket skjoldkirtelfunksjon
- insulin: legemiddel som reduserer sukkernivået i blodet
Legen følger deg nøye under behandlingen siden virkningen av insulin kan bli redusert.
- oral østrogen eller andre kjønnsormoner
- legemidler for behandling av epilepsi
- cyklosporin: legemiddel som hemmer kroppens immunsystem

Graviditet og amming

Ikke bruk Somatropin Biopartners hvis du er gravid eller forsøker å bli gravid. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ukjent om dette legemidlet blir skilt ut i morsmelk. Hvis du ammer, skal du bruke dette legemidlet kun hvis legen mener det er helt nødvendig.

Kjøring og bruk av maskiner

Somatropin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Somatropin Biopartners

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs det er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Somatropin Biopartners

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Dette legemidlet injiseres én gang i uken.

Legen beregner dosen som beskrevet nedenfor. Den individuelle dosen kan variere, og legen skriver alltid ut den minste effektive dosen basert på ditt behov.

Legen skal kontrollere dosen hver 6. måned.

Den anbefalte startdosen er 2 mg somatropin injisert én gang i uken. For kvinner som tar østrogen oralt er startdosen vanligvis 3 mg injisert én gang i uken.

Legen kan fastsette en lavere startdose. Hvis nødvendig, øker legen dosen gradvis i henhold til individuell respons på behandlingen og blodnivået av vekstfaktorsom heter IGF-I. Blodnivået av IGF-I må sjekkes regelmessig slik at det kan holdes innenfor normalområdet for alder og kjønn.

Dosereduksjon kan være nødvendig:

- hos pasienter over 60 år
- hos pasienter som utvikler langvarig opphovning av vev som følge av væskeretensjon (oppbygning av væske), eller som utvikler unormale fornemmelser som prikking, stikking og kløe
- for å unngå utvikling av karpaltunnelsyndrom, hvor nerven som går gjennom håndleddet (mediannerven) blir sammenklemt, noe som fører til nummenhet og smerte i hendene
- etter bruk av legemidlet over en lengre periode, spesielt hos menn.

Se også kravene til dosejustering beskrevet under pkt. 2, "Andre legemidler og Somatropin Biopartners".

Administrasjonsmåte

Etter at pulveret er blandet jevnt med oppløsningsvæsken, skal legemidlet injiseres under huden. Etter forberedelse injiseres suspensjonen med en kort nål i det fettholdige hudvevet. Etter injeksjonen frisettes veksthormonet langsomt til kroppen over en periode på omtrent én uke.

Injeksjonene skal alltid gis på samme tidspunkt på samme ukedag fordi det er lettere å huske.

Dersom du injiserer legemidlet selv, blir du vist hvordan du skal forberede og administrere injeksjonen. Ikke injiser legemidlet selv dersom du ikke har fått opplæring og forstår prosedyren.

Injiser legemidlet som forklart av legen, som også forteller deg hvilken dose du skal bruke og hvordan denne dosen skal injiseres ved bruk av hetteglassene som er blitt forskrevet til deg. Det fettholdige vevet under huden kan krympe ved gjentatte injiseringer på samme sted. Bytt injeksjonssted fra injeksjon til injeksjon for å unngå dette. På denne måten får huden og området under huden tid til å gjenopprettes fra en injeksjon til neste injeksjon på samme sted.

Utsiktet injeksjon av legemidlet i muskel istedenfor under huden kan føre til for lavt blodsukknivå. Kontakt lege dersom dette inntreffer.

Informasjon om egen-injeksjon av Somatropin Biopartners

Følg instruksjonene nøye steg for steg.

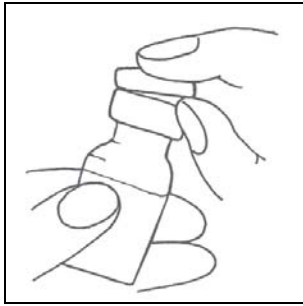
Ha følgende klart før du starter:

- følger med i pakningen
 - Somatropin Biopartners hetteglass med virkestoffet
 - Somatropin Biopartners hetteglass med 1,5 ml væske til injeksjonsvæske, suspensjon
- følger ikke med i pakningen
 - en steril injeksjonssprøyte med nål på 19 gauge (19G) eller bredere for å trekke ut oppløsningsvæsken
 - en steril injeksjonssprøyte med en 26 gauge (26G) nål til injeksjonen
 - alkoholtørk
 - tørr gas eller bomullsdott
 - selvklebende plaster
 - avhendingsboks til brukte sprøyter og nåler

Forberedelse av suspensjonen

1. Ta esken ut av kjøleskapet. Vask hendene godt med vann og såpe og tørk dem med et rent håndkle før du forbereder injeksjonen. Dette bidrar til å hindre infeksjon.
2. Varm opp hetteglasset med oppløsningsvæsken til romtemperatur ved å rulle det forsiktig i hendene. Knips på og ryste hetteglasset til pulveret beveger seg fritt.

3. Fjern beskyttelseshettene på begge hetteglassene som vist i figur 3a. Rengjør gummiproppen på begge hetteglassene med alkoholtørk (figur 3b).



figur 3a

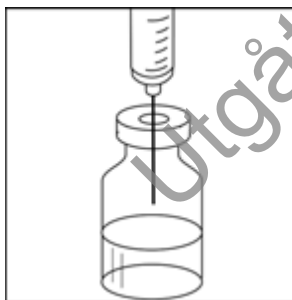


figur 3b

4. Bruk en 1 ml gradert sprøyte på 19G eller bredere for å trekke oppløsningsvæsken ut av hetteglasset. Fjern nålbeskyttelsen og fyll sprøyten med et volum luft som tilsvarer nødvendig volum av oppløsningsvæsken for injeksjon, noe som gjør det enklere å trekke ut oppløsningsvæsken:

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

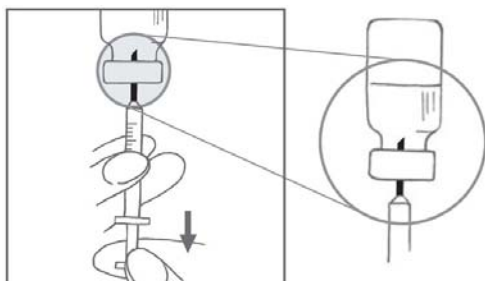
Før nålen inn gjennom midten av gummiproppen på hetteglasset med oppløsningsvæske og injiser all luften inn i hetteglasset.



figur 4

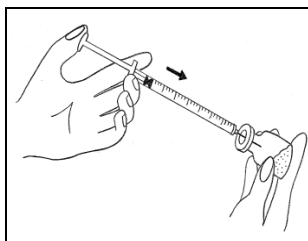
5. Snu hetteglasset opp ned, med sprøyten i, og plasser nålespissen i oppløsningsvæsken som vist i figur 5. Trekk sakte ut nødvendig volum oppløsningsvæske.

Knips forsiktig på sprøyten for å fjerne eventuelle bobler. Påfør et lett trykk ved å skyve stemplet oppover, til alle boblene er fjernet fra sprøyten og nålen. Fortsett å fylle sprøyten med riktig volum oppløsningsvæske til injeksjon, som beskrevet i teksten i figur 4 over. Trekk sprøytenålen ut av hetteglasset. Ikke bruk eventuelt resterende oppløsningsvæske til en annen forberedelse!



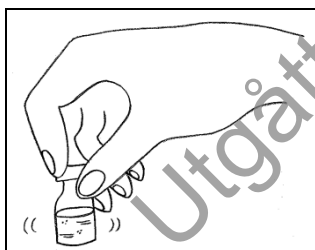
figur 5

6. Injiser alt innholdet i sprøyten i hetteglasset med pulver, og hold sprøyten mot veggen i hetteglasset. Trekk ut sprøyten og kast den.



figur 6

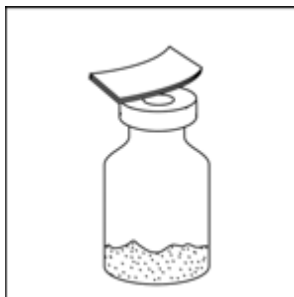
7. Virvle hetteglasset kraftig uten å berøre gummiproppen med fingrene, helt til innholdet er fullstendig blandet. Dette tar vanligvis omtrent 60 sekunder, men kan ta opptil 90 sekunder. Stopp virvlingen først når suspensjonen ser homogen og hvit ut, og pulveret på bunnen er jevnt fordelt. Må brukes øyeblikkelig, siden suspensjonen kan sedimentere hvis den blir stående. Ikke bruk dette legemidlet dersom du oppdager at det ikke kan blandes ordentlig.



figur 7

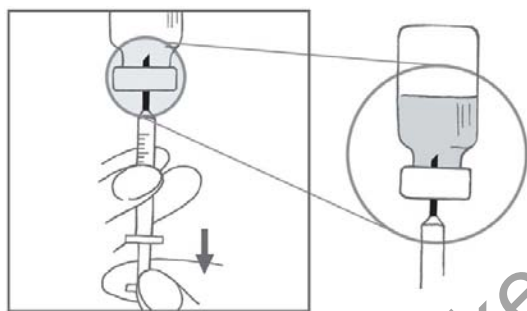
Trekke ut suspensjonen

8. Rengjør gummiproppen igjen med et ubrukt alkoholtørk. Ta en ny sprøyte med en 26G nål. Fjern nålebeskyttelsen. Før nålen rett gjennom midten av hetteglassets gummipropp og inn i suspensjonen.



figur 8

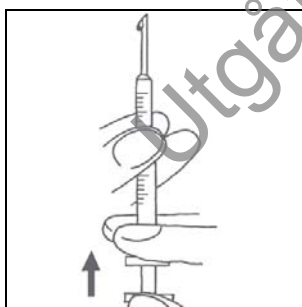
9. Snu hetteglasset opp ned, med sprøyten i, og plasser nålespissen i suspensjonen som vist i figur 9. Trekk suspensjonen sakte ut. Siden det er en tykk blanding, er det mulig at sprøyten fylles sakte opp. Dersom flyten stanser eller det kommer bobler, knips forsiktig på sprøyten med fingrene. Trykk forsiktig på stemplet for å fjerne boblene. Fortsett å fylle sprøyten med riktig suspensjonsvolum som anvist av legen. Trekk sprøyten ut av hetteglasset.



figur 9

Injisering av suspensjonen

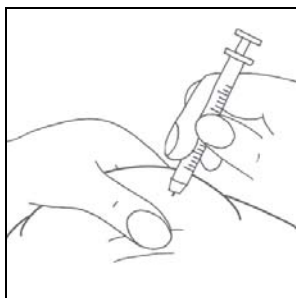
10. Knips forsiktig på sprøyten for å fjerne små luftbobler. Hold sprøyten rett opp og ned. Trykk forsiktig på stemplet helt til det vises en liten dråpe suspensjon på enden av nålen.



figur 10

11. Rengjør injeksjonsstedet med et ubrukt alkoholtørk. Ikke berør nålen eller la den komme i kontakt med noen overflate før injeksjonen.

12. Klyp forsiktig i den rensede huden, for å lage en folde. Hold folden mellom tommelen og pekefingeren under hele injiseringen. Hold et fast fingergrep på sprøyten. Injiser hele sprøyteinnholdet i hudfolden i rett vinkel (90 grader), som vist i figur 12.



figur
12

13. Injiser suspensjonen i løpet av 5 sekunder ved å skyve stemplet inn til sprøyten er tom. Slipp huden sakte under injiseringen. Vent noen sekunder etter injisering, og trekk nålen raskt ut med stemplet trykket ned. Bruk tørr gas eller en bomulldott og press forsiktig på injeksjonsstedet. Dersom det kommer en dråpe blod, press litt til. Fest et selvklebende plaster på injeksjonsstedet.

Suspensjonen er kun til øyeblikkelig engangsbruk. All suspensjon som er igjen etter injisering skal kastes.

14. Brukte injeksjonsnåler og sprøyter skal kastes etter én gangs bruk.

Dersom du tar for mye av Somatropin Biopartners

Dersom du tar for mye av Somatropin Biopartners må du rådføre deg med legen.

Dersom du har tatt for mye av legemidlet, kan blodsukkeret ditt først synke og bli for lavt. Deretter kan det stige og bli for høyt. Vedvarende overdosering kan føre til større vekst enn normalt av øre, nese, lepper, tunge og kinnben.

Dersom du har glemt å ta Somatropin Biopartners

Legemidlet skal tas én gang i uken. Det er viktig at dosen blir tatt til fastsatt tid. Kontakt lege, som hjelper deg å lage et nytt doseskjema, dersom du glemmer en dose. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Somatropin Biopartners

Rådfør deg med lege før du avbryter behandlingen. Opphold i eller for tidlig avslutning av behandlingen med legemidlet kan gi mindre vellykket behandling.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger som ble rapportert hos voksne (kan forekomme hos flere enn 1 til 10 personer) var opphovning av vev som følge av væskeretensjon (opphopning av væske), moderat økning av blodsukker, og hodepine. Bivirkningene var generelt forbigående og milde til moderate.

Det er rapportert om utvikling av nye svulster eller gjenoppblussing av tidligere svulster under behandling med veksthormon. Det er ikke kjent hvor ofte dette kan inntreffe, men dersom du har mistanke om det, kontakt lege siden det er mulig at behandlingen må avbrytes.

Bivirkninger kan forekomme med følgende hyppighet:

Vanlige, kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- virusinfeksjon med Herpes simplex
- hudpolypper (ufarlig vekst av små hudfliker)
- tretthet
- svakhet, uvelhet
- opphovning i ansiktet
- tørste
- smerte, brystsmerte, smerte på injeksjonsstedet
- smerte i ryggen, armene, bena, skuldrene, skjelett og ledd
- søvnløshet
- nedsatt følelse, nummenhet og prikking i fingre og håndflate som skyldes trykk på en nerve i håndleddet (karpaltunnelsyndrom)
- svimmelhet, søvnighet
- stivhet i muskler eller ben, svakhet i musklene, muskelsmerter, følelse av tunghet
- betennelse i sener, opphovning av ledd, betennelse i ledd
- røde øyne, nedsatt syn, svimmelhet (følelse av svimmelhet eller spinning)
- økt eller uregelmessig hjerterytme
- høyt blodtrykk
- neseblødning
- kvalme
- økt nivå av bilirubin, en substans som produseres av leveren
- betennelse i galleblæren
- akne, økt svette, hudutslett
- allergiske hudreaksjoner som rødhet, irritasjon, kløe
- blod i urinen
- smerte i brystvorte
- svekket binyrefunksjon (som kan vise seg som tretthet)
- svekket skjoldkjeretelfunksjon
- økt fettinnhold i blodet
- vektøkning
- utvikling av stoffer i blodet (antistoffer) som binder seg til veksthormonet
- endret resultat på blodprøver, som endret antall hvite blodceller eller økt nivå av insulin, sukker, natrium eller visse fettstoffer i blodet
- endret resultat på leverprøver
- en type godartet hjernesvulst kalt kraniofaryngeom

Mindre vanlige, kan forekomme hos opptil 1 til 100 personer

- forstørrelse av bryst hos menn

Sjeldne, kan forekomme hos opptil 1 til 1 000 personer

- Symptomer på økt trykk i hjernen, som kraftig og tilbakevendende hodepine, synsforstyrrelser, kvalme og/eller oppkast

Ikke kjent, hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

- redusert respons på insulin (insulinresistens)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det**

nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Somatropin Biopartners

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevaringsbetingelser for uåpnet produkt

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Holdbarhet etter rekonstituering med oppløsningsvæske

Produktet må brukes umiddelbart etter forberedelse.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Somatropin Biopartners

Virkestoff er somatropin.

- **Somatropin Biopartners 2 mg:** Et hetteglass med pulver gir 2 mg somatropin, som tilsvarer 6 IE. Etter forberedelse inneholder 0,2 ml suspensjon 2 mg somatropin (10 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 4 mg:** Et hetteglass med pulver gir 4 mg somatropin, som tilsvarer 12 IE. Etter forberedelse inneholder 0,4 ml suspensjon 4 mg somatropin (10 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 7 mg:** Et hetteglass med pulver gir 7 mg somatropin, som tilsvarer 21 IE. Etter forberedelse inneholder 0,7 ml suspensjon 7 mg somatropin (10 mg/ml).

De andre innholdsstoffene er natriumhyaluronat, eggfosfolipider, vannfritt natriumdihydrogenfosfat, vannfritt dinatriumfosfat.

Hvordan Somatropin Biopartners ser ut og innholdet i pakningen

Somatropin Biopartners er pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon. Pulveret er hvitt til nesten hvitt. Oppløsningsvæsken er en klar væske.

- **Somatropin Biopartners 2 mg:** 2 mg (6 IE) somatropin som pulver i et hetteglass som er lukket med en butylgummipropp og et gult vippelekk (aluminium og plast) og 1,5 ml oppløsningsvæske (triglyserider av middels kjedelengde) i et hetteglass med butylgummipropp. Pakningsstørrelse på 4 hetteglass med pulver og 4 hetteglass med oppløsningsvæske.
- **Somatropin Biopartners 4 mg:** 4 mg (12 IE) somatropin som pulver i et hetteglass som er lukket med en butylgummipropp og et rosa vippelekk (aluminium og plast) og 1,5 ml oppløsningsvæske (triglyserider av middels kjedelengde) i et hetteglass med butylgummipropp. Pakningsstørrelse på 4 hetteglass med pulver og 4 hetteglass med oppløsningsvæske.
- **Somatropin Biopartners 7 mg:** 7 mg (21 IE) somatropin som pulver i et hetteglass som er lukket med en butylgummipropp og et lyseblått vippelekk (aluminium og plast) og 1,5 ml oppløsningsvæske (triglyserider av middels kjedelengde) i et hetteglass med butylgummipropp.

Pakningsstørrelse på 4 hetteglass med pulver og 4 hetteglass med oppløsningsvæske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Somatropin Biopartners 10 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Somatropin Biopartners 20 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

For barn og ungdom fra 2 til 18 år

somatropin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Somatropin Biopartners er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Somatropin Biopartners
3. Hvordan du bruker Somatropin Biopartners
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Somatropin Biopartners
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Somatropin Biopartners er og hva det brukes mot

Somatropin Biopartners inneholder humant veksthormon, også kalt somatropin. Et veksthormon regulerer veksten og utviklingen av cellene. Når det stimulerer celleveksten i de lange bena i bena og i ryggraden, fører det til en økning i høyde.

Dette legemidlet brukes til behandling av mangel (svikt) på veksthormon hos barn og ungdom fra 2 til 18 år med utilstrekkelig sekresjon av veksthormon.
Det er indisert for barn og ungdom for bruk over tid.

2. Hva du må vite før du bruker Somatropin Biopartners

Bruk ikke Somatropin Biopartners:

- dersom du er allergisk overfor somatropin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har kreft:

Informér legen dersom du har en aktiv tumor (kreft). Tumorer må være inaktive og kreftbehandlingen avsluttet før du kan begynne behandling med veksthormon. Legen din vil stanse behandlingen med dette legemidlet dersom det foreligger tegn på kreftvekst,

- dersom du er et barn som allerede har sluttet å vokse,
- dersom du er syk på grunn av en alvorlig hjerte- eller mageoperasjon,
- dersom du får behandling for mer enn én skade som følge av en alvorlig ulykke,
- dersom du opplever plutselige alvorlige pusteproblemer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Somatropin Biopartners hvis du:

- har en genetisk sykdom kalt Prader-Willi syndrom:
Du skal ikke behandles med dette legemidlet med mindre du også lider av veksthormonmangel.
- har hatt kreft:
Legen vil undersøke deg ofte for å kontrollere at kreften ikke er blusset opp igjen.
- har symptomer som kraftig og tilbakevendende hodepine, synsdringer, kvalme og/eller oppkast som kan skyldes økt trykk i hjernen under behandling med veksthormon.
- lider av organisk veksthormonmangel (mangel på veksthormon som skyldes skade hypofysen eller den del av hjernen som kalles hypothalamus) eller redusert sekresjon av hypofysehormoner:
Legen vil kontrollere nivået av binyrehormoner (glukokortikoider), og det kan bli nødvendig med justering når behandlingen med veksthormon begynner.

Overvåkning under behandlingen

- Det kan hende at legen din vil undersøke sukkermengden i urinen eller blodet ditt siden det kan påvirkes av dette legemidlet.
- Funksjonen til skjoldkirtelen (tyreoidea) må kontrolleres regelmessig siden dette legemidlet kan påvirke mengden tyreoid hormon i blodet.
Dersom skjoldkirtelen ikke fungerer skikkelig, vil kanskje heller ikke legemidlet virke som det skal.
- Informer legen dersom du begynner å halte under behandlingen.
- Hvis du har hatt kreft vil legen undersøke deg før og deretter regelmessig i løpet av behandlingen. Legen vil avbryte behandlingen dersom det skulle oppstå en tumor.
- Hvis du har unormal bøyning av ryggraden vil legen overvåke deg for forverring av denne tilstanden.

Barn under 2 år

Dette legemidlet skal ikke brukes hos barn under 2 år.

Andre legemidler og Somatropin Biopartners

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Informér legen dersom du bruker, eller nylig har brukt, noen av de følgende legemidlene. Legen vil kanskje måtte justere dosen av Somatropin Biopartners eller av de andre legemidlene:

- kortikosteroider, som kortison eller prednisolon: legemidler som reduserer betennelse eller immunsystemets aktivitet, hindrer avstøtning av organtransplantat eller for behandling av astma
- tyroksin: legemiddel for behandling av svekket skjoldkirtelfunksjon
- insulin: legemiddel som reduserer sukkernivået i blodet
Legen følger deg nøye under behandlingen siden virkningen av insulin kan bli redusert.
- oral østrogen eller andre kjønnsormoner
- legemidler for behandling av epilepsi

- cyklosporin: legemiddel som hemmer kroppens immunsystem.

Graviditet og amming

Ikke bruk Somatropin Biopartners hvis du er gravid eller forsøker å bli gravid.
Rådfør deg med legen før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ukjent om dette legemidlet blir skilt ut i morsmelk. Hvis du ammer skal du bruke dette legemidlet kun hvis legen mener det er helt nødvendig.

Kjøring og bruk av maskiner

Somatropin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Somatropin Biopartners

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Somatropin Biopartners

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Dette legemidlet injiseres én gang per uke.

Legen beregner dosen som beskrevet nedenfor. Den individuelle dosen kan variere, og legen skriver alltid ut den minste effektive dosen basert på ditt behov.

Legen skal kontrollere dosen hver 6. måned.

Den anbefalte dosen er 0,5 mg somatropin per kilo kroppsvekt injisert én gang i uken.

Den ukentlige dosen på 0,5 mg somatropin per kilo kroppsvekt må ikke overskrides siden det foreligger begrensede data med høyere doser hos barn.

Somatropin Biopartners 10 mg er tilstrekkelig for bruk hos barn med en kroppsvekt på opptil 20 kg.
Somatropin Biopartners 20 mg er tilstrekkelig for bruk hos barn med en kroppsvekt på opptil 40 kg.
Hvis du veier mer enn 40 kg, skal det brukes to hetteglass.

Maksimalt injeksjonsvolum per injeksjon må ikke overstige 1 ml. Derfor må totalt injeksjonsvolum hvis du veier mer enn 40 kg fordeles likt på to administrasjonssteder, siden det er nødvendig med mer enn 1 ml suspensjon.

Se også kravene til dosejustering beskrevet under pkt. 2, "Andre legemidler og Somatropin Biopartners".

Administrasjonsmåte

Etter at pulveret er blandet jevnt med oppløsningsvæsken, skal legemidlet injiseres under huden. Etter forberedelse injiseres suspensjonen med en kort nål i det fettholdige hudvevet. Etter injeksjonen frisettes veksthormonet langsomt til kroppen over en periode på omtrent én uke.

Injeksjonen skal alltid gis samme ukedag og på samme tidspunkt på dagen fordi det er lettere å huske.

Dersom du injiserer legemidlet selv, blir du vist hvordan du skal forberede og sette injeksjonen. Ikke injiser legemidlet selv dersom du ikke har fått opplæring og forstår prosedyren.

Injiser legemidlet som forklart av legen, som også forteller deg hvilken dose du skal bruke og hvordan denne dosen skal injiseres ved bruk av hetteglassene som er forskrevet til deg. Det fettholdige vevet under huden kan krympe ved gjentatte på injiseringer på samme sted. Bytt injeksjonsstedet fra injeksjon til injeksjon for å unngå dette. På denne måten får huden og området under huden tid til å gjenopprettes fra en injeksjon til neste injeksjon på samme sted.

Utsiktet injeksjon av legemidlet i muskel istedenfor under huden kan føre til for lavt blodsukkernivå. Kontakt lege dersom dette inntreffer.

Informasjon om egen-injeksjon av Somatropin Biopartners

Følg instruksjonene nøye steg for steg.

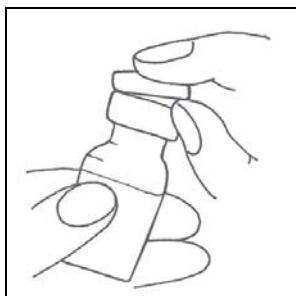
Ha følgende klart før du starter:

- følger med i pakningen
 - Somatropin Biopartners hetteglass med virkestoffet
 - Somatropin Biopartners hetteglass med 1,5 ml væske til injeksjonsvæske, suspensjon
- følger ikke med i pakningen
 - en steril injeksjonssprøyte nål på 19 (19 G) eller bredere gauge for å trekke ut oppløsningsvæsken
 - en steril injeksjonssprøyte med en 26 gauge (26G) nål til injeksjonen
 - alkoholtørk
 - tørr gas eller bomullsdott
 - selvklebende plaster
 - avhendingsboks til brukte sprøyter og nåler

Forberedelse av suspensjonen

1. Ta esken ut av kjøleskapet. Vask hendene godt med vann og såpe og tørk dem med et rent håndkle før du forbereder injeksjonen. Dette bidrar til å hindre infeksjon.
2. Varm opp hetteglasset med oppløsningsvæsken til romtemperatur ved å rulle det forsiktig i hendene. Knips på og ryste hetteglasset til pulveret beveger seg fritt.

3. Fjern beskyttelseshettene på begge hetteglassene som vist i figur 3a. Rengjør gummiproppen på begge hetteglassene med et alkoholtørk (figur 3b).



figur 3a

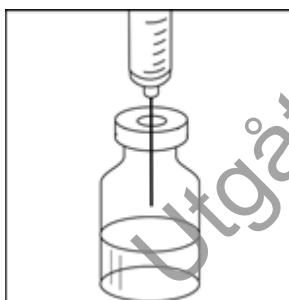


figur 3b

4. Bruk en 1 ml eller 2 ml gradert sprøyte på 19G eller bredere for å trekke oppløsningsvæsken ut av hetteglasset. Fjern nålebeskyttelsen og fyll sprøyten med et volum luft som tilsvarer nødvendig volum av oppløsningsvæsken for injeksjon, noe som gjør det enklere å trekke ut oppløsningsvæsken:

- 0,7 ml i en 1 ml gradert sprøyte for Somatropin Biopartners 10 mg
- 1,2 ml i en 2 ml gradert sprøyte for Somatropin Biopartners 20 mg

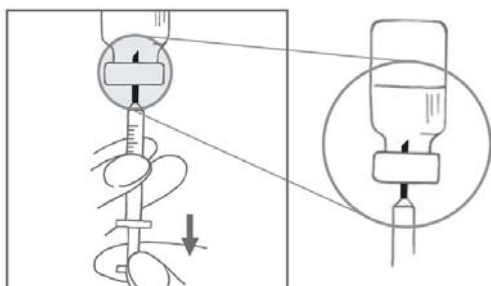
Før nålen inn gjennom midten av gummiproppen på hetteglasset med oppløsningsvæske og injiser all luften inn i hetteglasset.



figur 4

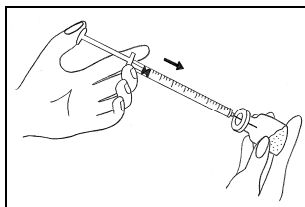
5. Snu hetteglasset opp ned, med sprøyten i, og plasser nålespissen i oppløsningsvæsken som vist i figur 5. Trekk sakte ut nødvendig volum oppløsningsvæske.

Knips forsiktig på sprøyten for å fjerne eventuelle bobler. Påfør et lett trykk ved å skyve stemplet oppover, til alle boblene er fjernet fra sprøyten og nålen. Fortsett å fylle sprøyten med riktig volum oppløsningsvæske til injeksjon, som beskrevet i teksten i figur 4 over. Trekk sprøytenålen ut av hetteglasset. Ikke bruk eventuelt resterende oppløsningsvæske til en annen forberedelse!



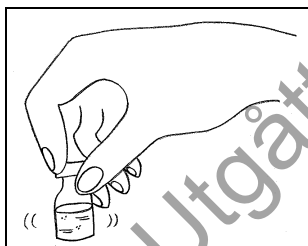
figur 5

6. Injiser alt innholdet i sprøyten i hetteglasset med pulver, og hold sprøyten mot veggen i hetteglasset. Trekk ut sprøyten og kast den.



figur 6

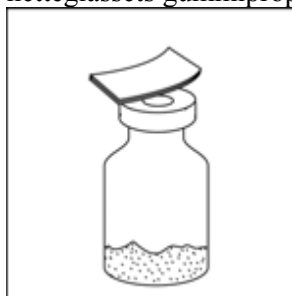
7. Virvle hetteglasset kraftig uten å berøre gummiproppen med fingrene, helt til innholdet er fullstendig blandet. Dette tar vanligvis omtrent 60 sekunder, men kan ta opptil 90 sekunder. Stopp virvlingen først når suspensjonen ser homogen og hvit ut, og pulveret på bunnen er jevnt fordelt. Må brukes øyeblikkelig, siden suspensjonen kan sedimentere hvis den blir stående. Ikke bruk dette legemidlet dersom du oppdager at det ikke kan blandes ordentlig.



figur 7

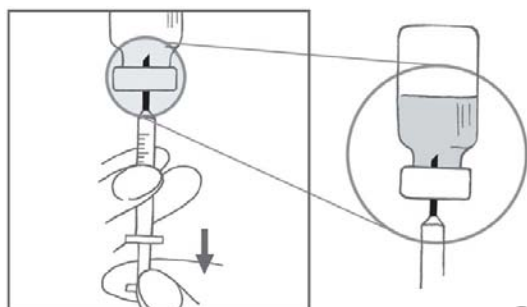
Trekke ut suspensjonen

8. Rengjør gummiproppen igjen med et ubrukt alkoholtørk. Ta en ny sprøyte med en 26G nål. Fjern nålebeskyttelsen. Før nålen rett gjennom midten av hetteglassets gummipropp og inn i suspensjonen.



figur 8

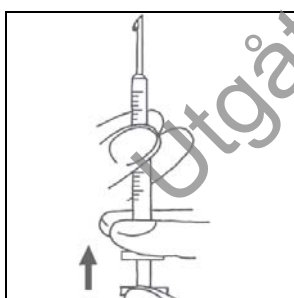
9. Snu hetteglasset opp ned, med sprøyten i, og plasser nålespissen i suspensjonen som vist i figur 9. Trekk suspensjonen sakte ut. Siden det er en tykk blanding, er det mulig at sprøyten fylles sakte opp. Dersom flyten stanser eller det kommer bobler, knips forsiktig på sprøyten med fingrene. Trykk forsiktig på stemplet for å fjerne boblene. Fortsett å fylle sprøyten med riktig suspensjonsvolum som anvist av legen. Trekk sprøyten ut av hetteglasset.



figur 9

Injisering av suspensjonen

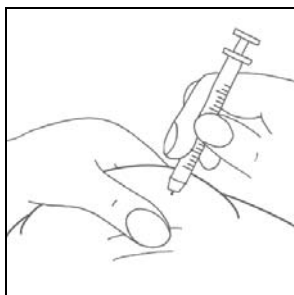
10. Knips forsiktig på sprøyten for å fjerne små luftbobler. Hold sprøyten rett opp og ned. Trykk forsiktig på stemplet helt til det vises en liten dråpe suspensjon på enden av nålen.



figur
10

11. Rengjør injeksjonsstedet med et ubrukt alkoholtørk. Ikke berør nålen eller la den komme i kontakt med noen overflate før injeksjonen.

12. Klyp forsiktig i den rensede huden, for å lage en folde. Hold folden mellom tommelen og pekefingeren under hele injiseringen. Hold et fast fingergrep på sprøyten. Injiser hele sprøyteinnholdet i hudfolden i rett vinkel (90 grader), som vist i figur 12.



figur
12

13. Injiser suspensjonen i løpet av 5 sekunder ved å skyve stemplet inn til sprøyten er tom. Slipp huden sakte under injiseringen. Vent noen sekunder etter injisering, og trekk nålen raskt ut med stemplet trykket ned. Bruk tørr gas eller en bomulldott og press forsiktig på injeksjonsstedet. Dersom det kommer en dråpe blod, press litt til. Fest et selvklebende plaster på injeksjonsstedet.

Suspensjonen er kun til øyeblikkelig engangsbruk. All suspensjon som er igjen etter injisering skal kastes.

14. Brukte injeksjonsnåler og sprøyter skal kastes etter én gangs bruk.

Dersom du tar for mye av Somatropin Biopartners

Dersom du tar for mye av Somatropin Biopartners må du rådføre deg med legen.

Dersom du har tatt for mye av legemidlet, kan blodsukkeret ditt først synke og bli for lavt. Deretter kan det stige og bli for høyt. Vedvarende overdosering kan føre til større vekst enn normalt av øre, nese, lepper, tunge og kinnben.

Dersom du har glemt å ta Somatropin Biopartners

Legemidlet skal tas én gang i uken. Det er viktig at dosen blir tatt til fastsatt tid. Kontakt lege, som hjelper deg å lage et nytt doseskjema dersom du glemmer en dose. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Somatropin Biopartners

Rådfør deg med lege før du avbryter behandlingen. Opphold i eller for tidlig avslutning av behandlingen med legemidlet kan gi mindre vellykket behandling.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger som ble rapportert (kan forekomme hos flere enn 1 til 10 personer) var opphovning på injeksjonsstedet, og utvikling av stoffer (antistoffer) i blodet som binder seg til veksthormon. Bivirkningene var generelt forbigående og milde til moderate.

Det er rapportert om utvikling av nye svulster eller gjenoppblussing av tidligere svulster under behandling med veksthormon. Det er ikke kjent hvor ofte dette kan inntreffe, men dersom du har mistanke om det, kontakt lege siden det er mulig at behandlingen må avbrytes.

Bivirkninger kan forekomme med følgende hyppighet:

Vanlige, kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- tretthet eller vektøkning på grunn av underaktiv tyroidekjertel
- redusert funksjon av adrenalkjertelen (som kan vises som tretthet)
- lett økning i blodsukker
- hodepine, letargi (mangel på energi), svimmelhet
- oppkast, magesmerter
- avfarging av huden
- smerter i ledd, armer eller ben
- smerte, avfarging, opphovning, forhardning, rødhet eller følelse av varme på injeksjonsstedet
- opphovning av vev
- feber
- endringer i blodvivaene og visse hormoner

Sjeldne, kan forekomme hos opptil 1 til 100 personer

- unormal følelse som prikking, stikking og kløe
- høyt blodtrykk

Svært sjeldne, kan forekomme hos opptil 1 til 1 000 personer

- søvnløshet
- forstørrelse av bryst hos menn

Ikke kjent, hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

- redusert respons på insulin (insulinresistens)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Somatropin Biopartners

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Opbevaringsbetingelser for uåpnet produkt

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C). Skal ikke fryses.

Holdbarhet etter rekonstituering med oppløsningsvæske

Produktet må brukes umiddelbart etter forberedelse.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Somatropin Biopartners

Virkestoff er somatropin.

- **Somatropin Biopartners 10 mg:** Et hetteglass med pulver inneholder 10 mg somatropin, som tilsvarer 30 IE. Etter forberedelse inneholder 0,5 ml suspensjon 10 mg somatropin (20 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 20 mg:** Et hetteglass med pulver inneholder 20 mg somatropin, som tilsvarer 60 IE. Etter forberedelse inneholder 1 ml suspensjon 20 mg somatropin (20 mg/ml).

De andre innholdsstoffene er natriumhyaluronat, eggfosfolipider, vannfritt natriumdihydrogenfosfat, vannfritt dinatriumhydrogen.

Hvordan Somatropin Biopartners ser ut og innholdet i pakningen

Somatropin Biopartners er pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon. Pulveret er hvitt til nesten hvitt. Oppløsningsvæsken er en klar væske.

- **Somatropin Biopartners 10 mg:** 10 mg (30 IE) somatropin som pulver i et hetteglass som er lukket med en butylgummipropp og et lysegrønt vippelukk (aluminium og plast) og 1,5 ml oppløsningsvæske (triglyserider av middels kjedelengde) i et hetteglass med butylgummipropp. Pakningsstørrelser med 1 hetteglass pulver og 1 hetteglass oppløsningsvæske og 4 hetteglass pulver og 4 hetteglass oppløsningsvæske.
- **Somatropin Biopartners 20 mg:** 20 mg (60 IE) somatropin som pulver i et hetteglass som er lukket med en butylgummipropp og et grønt vippelukk (aluminium og plast) og 1,5 ml oppløsningsvæske (triglyserider av middels kjedelengde) i et hetteglass med butylgummipropp. Pakningsstørrelser på 1 hetteglass med pulver og 1 hetteglass oppløsningsvæske og 4 hetteglass med pulver og 4 hetteglass oppløsningsvæske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Utgått markedsføringstillatelse