

BILAGA 1
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Somatropin Biopartners 2 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 2 mg somatropin* (motsvarande 6 IE).

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

*framställt i *Saccharomyces cerevisiae* med rekombinant DNA-teknik

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

Vitt eller nästan vitt pulver Vätskan är en klar, oljig vätska.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Somatropin Biopartners är avsett för ersättningsbehandling av endogent tillväxthormon hos vuxna med tillväxthormonbrist (GHD) med debut antingen i barndomen eller i vuxen ålder.

Debut i vuxen ålder: Patienter med GHD i vuxen ålder definieras som patienter med känd sjukdom i hypotalamus-hypofysen och en känd brist på minst ett ytterligare hypofyshormon annat än prolaktin. Dessa patienter ska genomgå ett dynamiskt test för att diagnostisera eller utesluta GHD.

Debut i barndomen: Hos patienter med isolerad GHD sedan barndomen (inga tecken på sjukdom i hypotalamus-hypofysen eller strålbehandling av kraniet) rekommenderas två dynamiska tester efter avslutad tillväxt, med undantag för personer som har låga koncentrationer av insulinliknande tillväxthormon (IGF-I) (< -2 standardavvikelsepoäng [SDS]), för vilka det kan räcka med ett test. Det dynamiska testets gränsvärde bör vara väldefinierat.

4.2 Dosering och administreringssätt

Diagnos och behandling med detta läkemedel ska initieras och övervakas av läkare med adekvat erfarenhet av diagnostisering och behandling av patienter med GHD.

Dosering

Somatropin Biopartners ska administreras subkutant vid en koncentration om 10 mg/ml.

Startdos

I allmänhet 2 mg en gång i veckan för alla patienter med undantag för kvinnliga patienter som får oral östrogenbehandling som ska få 3 mg en gång i veckan. Lägre doser kan vara nödvändiga hos äldre eller överviktiga patienter.

Kön	Startdos
Män	2 mg (6 IE)
Kvinnor (som inte står på oralt östrogen)	2 mg (6 IE)
Kvinnor (som står på oralt östrogen)	3 mg (9 IE)

Dosjustering

Initialt ska patienterna få sina IGF-I-nivåer bedömda med 3 till 4 veckors mellanrum tills IGF-I SDS är i målintervall -0,5 till +1,5. Prover ska tas 4 dagar efter den föregående dosen (dag 4). Upprepade justeringar av dosen kan krävas, beroende på patientens IGF-I-svar. IGF-I-nivåerna ska åtgärdas enligt nedan.

IGF-I SDS	Åtgärd på föregående dos	Dosförändring vid ett tillfälle
IGF-I SDS längre än -1	Ökning	+1,5 mg (kvinnor som står på oralt östrogen) +1,0 mg (alla övriga patienter)
IGF-I SDS i området -1 till +1 och mindre än 1 SDS-ökning från baseline	Ökning	+1,5 mg (kvinnor som står på oralt östrogen) +1,0 mg (alla övriga patienter)
IGF-I SDS i området -1 till +1 och mer än 1 SDS-ökning från baseline	Bibehållen	Ingen
IGF-I SDS i området +1 till +2	Bibehållen eller minskning beroende på klinisk status	Ingen eller -0,5 mg (alla patienter)
IGF-I SDS större än +2	Minskning	-0,5 mg (alla patienter)

IGF-I = insulinliknande tillväxtfaktor I, SDS = standardavvikelsepoäng.

Omvandling från krävd dos till injektionsvolym och injektionsflaskans styrka

Somatropindos (mg)	injektionsflaskor och vätska som krävs för preparation av en dos*	Injektionsvolym (ml)
1	en 2 mg injektionsflaska rekonstituerad i 0,4 ml vätska	0,1
1,5		0,15
2		0,2

* Varje injektionsflaska innehåller en överfyllnad av somatropin pulver för att den mängd somatropin som krävs ska kunna dras upp vid rekonstitution (se avsnitt 6.6).

För övriga doser finns injektionsflaskor med 4 eller 7 mg somatropin.

Minsta effektiva dos ska användas. Behandlingsmålet ska vara IGF-I-koncentrationer inom -0,5 och +1,5 SDS av ålderskorrigerat medelvärde.

Män kan behöva lägre doser av tillväxthormon än kvinnor för att nå det definierade behandlingsmålet. Administrering av oralt östrogen ökar doskraven hos kvinnor. En ökad känslighet för tillväxthormon (uttryckt som förändring av IGF-I per tillväxthormondos) kan observeras över tiden, särskilt hos män. Således bör man kontrollera att dosen tillväxthormon är korrekt var 6:e månad.

Somatropindosen ska minska vid ihållande ödem eller svår parestesi för att förhindra utvecklingen av karpaltunnelsyndrom.

Dosen kan minskas i steg om 0,5 mg vid ett tillfälle. Om de symtom som leder till dosminskningen försvinner kan dosen, efter läkarens bedömning, kvarstå på den minskade nivån eller ökas enligt dosjusteringsschemat ovan. Om symptomen återkommer efter dosökningen, ska dosen kvarstå på den tidigare lägre dosen.

Särskilda populationer

Äldre

Erfarenhet av somatropinbehandling hos patienter över 60 år är begränsad. Doskraven kan minska med stigande ålder.

Nedsatt njur-/leverfunktion

Det finns ingen information hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion och några särskilda dosrekommendationer kan inte ges.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Somatropin Biopartners 2 mg för en pediatrisk population för indikationen långvarig behandling av tillväxtsvikt på grund av otillräcklig utsöndring av endogent tillväxthormon. För behandling av barn och ungdomar mellan 2 och 18 år ska injektionsflaskor om 10 mg och 20 mg av detta läkemedel användas.

Administreringsätt

Patienten eller vårdgivaren ska få utbildning för att säkerställa att man känner till administreringsproceduren innan de får (själv-)injicera.

Somatropin Biopartners administreras subkutan en gång i veckan. Efter rekonstitution ska injektionen administreras omedelbart.

Den subkutana injektionen ska alltid administreras vid samma tidpunkt på dagen för att öka följsamheten, och injektionsstället måste varieras för att förhindra lipoatrofi.

För instruktioner om rekonstitution av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Somatropin får inte användas vid tecken på tumöraktivitet. Intrakraniella tumörer måste vara inaktiva och tumörbehandlingen måste vara avslutad innan behandlingen med tillväxthormon initieras. Behandlingen ska avbrytas vid tecken på tumör(åter)växt.
- Behandling med Somatropin får inte påbörjas hos patienter med akut allvarlig sjukdom på grund av komplikationer efter öppen hjärtoperation eller bukoperation, multipla skador efter olycka, eller till patienter med akut andningssvikt eller liknade tillstånd.

4.4 Varningar och försiktighet

Maligniteter

Patienter med tidigare maligniteter ska rutinmässigt undersökas för progression eller återkomst.

Benign intrakraniell hypertension

Vid svår eller återkommande huvudvärk, synproblem, illamående och/eller kräkning rekommenderas en fundoskopi för papillödem. Om papillödem bekräftas, bör diagnosen benign intrakraniell

hypertension övervägas och, om tillämpligt, behandlingen med tillväxthormon avbrytas. I nuläget finns inte tillräcklig dokumentation för att hjälpa till att fatta kliniska beslut hos patienter med läkt intrakraniell hypertension. Om behandling med tillväxthormon påbörjas igen, krävs noggrann övervakning för symtom på intrakraniell hypertension.

Insulinkänslighet

Eftersom humant tillväxthormon (hGH) kan inducera insulinresistens och hyperglykemi ska patienter som behandlas med detta läkemedel kontrolleras för tecken på glukosintolerans. Hos patienter som redan har manifest diabetes mellitus, kan diabetesbehandlingen behöva justeras när behandling med somatropin initieras. Patienter med diabetes, glukosintolerans eller ytterligare riskfaktorer för diabetes ska kontrolleras noggrant vid behandling med somatropin.

Sköldkörtelfunktion

Tillväxthormon ökar omvandlingen av T4 till T3 utanför sköldkörteln vilket kan leda till en minskning av koncentrationerna av T4 i serum och en ökning av koncentrationerna av T3 i serum. Hypotyreos kan utvecklas hos patienter med central subklinisk hypotyreos efter att behandling med tillväxthormon initierats. Inadekvat behandling av hypotyreos kan förhindra optimalt svar på somatropin. Hos patienter med hypopituitarism som får ersättningsbehandling med tyroxin, kan hyperpituitarism utvecklas. Sköldkörtelfunktionen ska därför kontrolleras noggrant hos alla patienter.

Binjurebarkfunktion

Behandling med tillväxthormon kan främja utvecklingen av binjurebarksvikt och eventuella dödlig binjurebarkkris hos patienter med organisk GHD eller idiopatisk panhypopituitarism. Det är således viktigt att bedöma baseline- och stressdoser av glukokortikoider som kan behöva justeras när behandling med tillväxthormon initieras.

Vuxna med debut av GHD i barndomen

Unga vuxna patienter med slutna epifyser som har behandlats för tillväxthormonbrist som barn bör bedömas på nytt för GHD med hjälp av kriterierna för vuxna patienter (se avsnitt 4.1) innan ersättningsbehandling med doser som rekommenderas för vuxna påbörjas.

Andra försiktighetsåtgärder

Detta läkemedel är inte avsett för behandling av patienter med tillväxtsvikt på grund av Prader-Willis syndrom om de inte också har fått diagnosen GHD. Det finns rapporter om sömnapné och plötslig död efter initiering av behandling med tillväxthormon hos patienter med Prader-Willis syndrom som hade en eller flera av följande riskfaktorer: kraftig fetma, anamnes på övre luftvägsobstruktion eller sömnapné eller oidentifierad andningsinfektion.

Efter oavsiktlig intramuskulär injektion kan hypoglykemi förekomma.

Antikroppar

En del patienter utvecklar antikroppar mot detta läkemedel. Somatropin Biopartners har lett till att antikroppar bildas hos cirka 4 % av de vuxna patienterna. Bindningsaktiviteten hos dessa antikroppar har varit låg och inga kliniska konsekvenser har förknippats med deras bildande.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kraftig glukokortikoidbehandling kan hämma effekterna av hGH. Dosen ska justeras noggrant hos patienter som får samtidig glukokortikoidbehandling.

Tillväxthormon ökar omvandlingen av tyroxin (T4) till trijodtyronin (T3) utanför sköldkörteln och kan demaskera central hypotyreos. Ersättningsbehandling med tyroxin kan därför behöva initieras eller justeras.

Tillväxthormon minskar omvandlingen av kortison till kortisol och kan demaskera tidigare upptäckt central hypoadrenalism eller innebära att låga glukokortikoidersättningsdoser blir ineffektiva.

Kvinnor som tar oralt östrogen kan behöva en högre dos somatropin för att nå behandlingsmålen, se avsnitt 4.2.

Patienter som tar insulin för diabetes mellitus ska kontrolleras noggrant vid behandling med somatropin. Eftersom hGH kan inducera insulinresistens kan insulindosen behöva justeras.

Administrering av somatropin kan öka clearance av föreningar som är kända för att metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymer. Clearance av föreningar som metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (t.ex. könshormoner, kortikosteroider, antiepileptika och cyklosporin) kan vara förhöjda vilket leder till lägre plasmanivåer av dessa föreningar. Den kliniska signifikansen av detta är okänd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Somatropin Biopartners rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av detta läkemedel i gravida kvinnor. Mycket begränsade data om exponeringen för andra somatropinpreparationer under tidig graviditet indikerade inte ett negativt graviditetsresultat. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Under normal graviditet sjunker nivåerna av tillväxthormon från hypofysen markant efter 20 veckors graviditet och ersätts nästan helt av tillväxthormon från moderkakan vid vecka 30. Med tanke på detta är det inte troligt att fortsatt ersättningsbehandling med somatropin är nödvändig hos gravida kvinnor med tillväxthormonbrist i tredje trimestern. Somatropin Biopartners rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Inga kliniska studier har utförts med Somatropin Biopartners i ammande kvinnor. Det är okänt om somatropin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk, men absorption av intakt protein från mag-tarmkanalen hos barnet är inte trolig. Försiktighet ska iaktas när detta läkemedel administreras till ammande kvinnor.

Fertilitet

Djurstudier med andra somatropinformuleringar har visat biverkningar men tillgängliga icke-kliniska data betraktas som otillräckliga för att dra säkra slutsatser om användning till människa (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Somatropin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Kliniska studier omfattade cirka 530 patienter behandlade med Somatropin Biopartners. När biverkningar uppkom tenderade de att vara övergående och svårighetsgraden var i allmänhet lätt till måttlig. Säkerhetsprofilen för Somatropin Biopartners överensstämmer generellt med den väl kända säkerhetsprofilen för dagliga behandlingar med tillväxthormon. De vanligaste rapporterade biverkningarna var reaktioner vid injektionsstället, perifert ödem, huvudvärk, myalgi, artralgi, parestesi, hypotyreoos och minskning av fritt tyroxin.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har observerats vid behandling med Somatropin Biopartners i en 6 månader lång kontrollerad klinisk studie med 151 vuxna patienter med GHD med debut i vuxen ålder eller i barndomen och en 6 månader lång uppföljningsstudie. Ytterligare rapporter baserade på publicerad information för dagliga behandlingar med tillväxthormon anges med asterisk.

De biverkningsfrekvenser som anges nedan definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

Vanliga: Herpes simplex

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Vanliga: Neoplasmpgression (1 fall av neoplasmpgression hos en kvinnlig patient med en anamnes på neurofibromatos och strålningsbehandling), akrokordon, kraniofaryngiom

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: Minskning eller ökning av antalet vita blodkroppar, ökning av glykosylerat hemoglobin, minskning av hemoglobin

Immunsystemet

Vanliga: Bildande av antikroppar mot tillväxthormon

Endokrina systemet

Vanliga: Binjurebarkbrist, minskning av fritt tyroxin, minskning av fritt trijodtyronin, ökning av TSH i blodet, hypotyreoos*

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: Lätt hyperglykemi*

Vanliga: Nedsatt fasteglukos, hyperlipidemi, ökning av insulin i blodet, ökning av kolesterol i blodet, minskning av natrium i blodet, ökning av triglycerider i blodet, ökning av glukos i blodet, ökning eller minskning av HDL, ökning av LDL

Ingen känd frekvens: Insulinresistens*

Psykiska störningar

Vanliga: Sömlöshet

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Vanliga: Parestesi, hypoestesi, karpaltunnelsyndrom, yrsel, somnolens

Sällsynta: Benign intrakraniell hypertension*

Ögon

Vanliga: Konjunktivit, nedsatt synskärpa

Öron och balansorgan

Vanliga: Yrsel

Hjärtat

Vanliga: Takykardi, avvikande/oregelbunden hjärtfrekvens

Blodkär!

Vanliga: Hypertension, förhöjt blodtryck

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Vanliga: Näsblood

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående

Lever och gallvägar

Vanliga: Hyperbilirubinemi, kolecystit, avvikande resultat på levertest

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Svullet ansikte, akne, allergisk dermatit, hyperhidros, urtikaria, utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: Ryggsmärta, smärta i extremiteter, artralgi, axelsmärta, muskuloskeletal stelhet, skelettsmärta, muskelsvaghet, tyngdkänsla, tendinit, ledsvullnad, artrit, muskuloskeletal smärta, myalgi*

Njurar och urinvägar

Vanliga: Hematuri, ökning av urinsyra i blodet, ökning av kreatinin i blodet

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: Smärta i bröstvårta

Mindre vanliga: Gynekomasti*

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Perifert ödem, ödem (lokalt och generaliserat)*

Vanliga: Trötthet, smärta, asteni, ansiktsödem, lokal svullnad, ödem, törst, sjukdomskänsla, bröstsmärta, viktökning, smärta vid injektionsstället

Undersökningar

Vanliga: Ökning av fosfor i blodet, ökning eller minskning av IGF

Beskrivning av valda biverkningar

Immunogenicitet

En del patienter kan utveckla antikroppar mot rhGH. Somatropin Biopartners har lett till en ökning av bildandet av antikroppar hos cirka 4 % av de vuxna patienterna. Bindningsaktiviteten hos dessa antikroppar har varit låg och inga kliniska konsekvenser har förknippats med deras bildande.

Med tanke på antikroppar mot värdcellproteiner, sågs en liten mängd antikroppstiter mot S. cerevisiae-protein, liknande nivåerna hos den normala obehandlade populationen, hos vissa patienter behandlade med detta läkemedel. Bildandet av sådana antikroppar med låg bindningsaktivitet är troligen inte kliniskt relevant.

Maligniteter/tumörer

Fall av återkomst av maligna och benigna tumörer, nya och sekundära tumörer har rapporterats vid tillfällig kontakt med somatropinbehandling.

Pediatrisk population

Med undantag för reaktioner vid injektionsstället och bildandet av antikroppar mot rhGH som rapporterades oftare hos barn än hos vuxna, är säkerhetsprofilen för Somatropin Biopartners densamma hos både barn och vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdosering

Akut överdosering kan initialt leda till hypoglykemi och därefter till hyperglykemi. På grund av depotegenskaperna hos detta läkemedel kan maximala nivåer av tillväxthormon förväntas cirka 15 timmar efter injektionen, se avsnitt 5.2. Långvarig överdosering kan leda till tecken och symtom på gigantism och/eller akromegali som överensstämmer med de kända effekterna av överskott av hGH.

Behandlingen är symtomatisk och stödjande. Det finns ingen antidot mot överdosering av somatropin. Sköldkörtelfunktionen bör kontrolleras efter en överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofys- och hypotalamushormoner samt analoger, somatropin och agonister, ATC-kod: H01AC01

Somatropinet i detta läkemedel är ett polypeptidhormon som framställs med rekombinant DNA-teknik. Det har 191 aminosyrarester och en molekylvikt på 22 125 dalton. Den aktiva substansens aminosyrasekvens är identisk med den hos hGH som insöndras i hypofysen. Somatropinet i detta läkemedel syntetiseras i jästsvamp (*Saccharomyces cerevisiae*).

Verkningsmekanism

Somatropin har samma biologiska effekter som hGH som insöndras i hypofysen.

Somatropin främjar cellulär proteinsyntes och kväveretention. Somatropins mest framträdande effekt hos barn är att det stimulerar de långa benens tillväxtplattor.

Farmakodynamisk effekt

Somatropin stimulerar lipidmetabolismen; det höjer plasmahalten av fettsyror och HDL-kolesterol och sänker den totala kolesterolhalten i plasma.

Somatropinbehandling har en gynnsam effekt på kroppssammansättningen hos patienter med GHD genom att fettlagren minskar och den fettfria kroppsmassan ökar. Långvarig behandling av patienter med tillväxthormonbrist ökar bentätheten.

Somatropin kan framkalla insulinresistens. Stora doser av somatropin kan leda till nedsatt glukostolerans.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt hos vuxna med GHD bedömdes i en fas III, dubbelblind, randomiserad,

placebokontrollerad, multicenterstudie med parallella grupper. Den här pivotala fas III-studien omfattade 151 vuxna patienter med debut av GHD i vuxen ålder eller i barndomen och pågick i 6 månader. Efter 6 månaders behandling med Somatropin Biopartners en gång i veckan, sågs en statistiskt signifikant minskning på 1,6 kg av fettmassan i gruppen som fick Somatropin Biopartners jämfört med gruppen som fick placebo. En liknande förbättring observerades för de sekundära effektmåten ökning av fettfri kroppsmassa, serum-IGF-I och IGF-I SDS. Effekterna kvarstod under den 6 månader långa uppföljningsperioden.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter upprepad subkutan administrering varje vecka av en genomsnittlig dos på 4,4 mg somatropin depotsuspension till vuxna med GHD var $C_{\max}$ och $t_{\max}$ av hGH i plasma cirka 4,5 ng/ml respektive 15 timmar. Den tydliga terminala halveringstiden var cirka 16,8 timmar hos vuxna, vilket troligen speglar långsam absorption från injektionsstället.

Efter administrering av Somatropin Biopartners sågs $t_{\max}$ senare och halveringstiden var längre än när läkemedel med omedelbar frisättning tidigare hade administrerats en gång dagligen till samma patienter. Detta speglar den långsammare och mer förlängda frisättningen av hGH från injektionsstället för Somatropin Biopartners.

Distribution

Ingen ackumulering av hGH efter flera doser av detta läkemedel har observerats.

Metabolism/eliminering

Metabolismen av hGH omfattar klassisk proteinkatabolism i både lever och njurar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-klinisk farmakokinetik- och farmakodynamikstudier på hundar och unga apor visade att Somatropin Biopartners frisatte rekombinant hGH under en förlängd period och ökade serum-IGF-I under en längre period på upp till 5-6 dagar.

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Djurstudier med detta läkemedel är inte tillräckliga för att till fullo bedöma reproduktionseffekternas potential. Studier av reproduktionseffekter utförda med somatropin visade inga tecken på en ökad risk för biverkningar för embryot eller fostret. Doser som överskred humana terapeutiska doser har visat biverkningar på reproduktionsfunktion hos han- och honråttor och hanhundar, eventuellt genom rubbning av hormonreglering. Hos kaniner och apor sågs inga biverkningar.

Långvariga karcinogenicitetsstudier med Somatropin Biopartners har inte utförts. Det finns inga specifika studier avseende lokal tolerans hos djur efter subkutan injektion, men data från allmäntoxicitetsstudier visade svullnad och inflammatoriska infiltrat vid injektionsstället.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Natriumhyaluronat

Äggfosfolipider

Natriumdivätefosfat, vattenfri

Dinatriumfosfat, vattenfri

Vätska:

Medellånga triglycerider

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter rekonstitution: ur mikrobiologisk synpunkt måste produkten användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstitution finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver: Injektionsflaska (typ I-glas) försluten med en gummipropp (butyl) och ett gult snäpplock (aluminium och plast).

Vätska: Injektionsflaska (typ I-glas) försluten med en gummipropp (butyl) och ett snäpplock (aluminium och plast).

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 2 mg somatropin och varje injektionsflaska med vätska innehåller 1,5 ml vätska.

Förpackningsstorlek: 4 injektionsflaskor med pulver och 4 injektionsflaskor med vätska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekonstitution

Somatropin Biopartners 2 mg ska rekonstitueras i 0,4 ml vätska.

Suspensionen ska vara slät och vit.

Injektionsflaskan innehåller en överfyllnad av somatropin pulver så att upp till 2 mg (0,2 ml suspension) somatropin kan dras upp vid rekonstitueringen.

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Rekonstitution och spädning ska utföras med aseptiska tekniker för att garantera sterilitet hos den beredda suspensionen. Injektionsflaskan med vätska ska värmas upp till rumstemperatur och injektionsflaskan med pulver ska knackas och skakas för att säkerställa att pulvret rör sig fritt. Efter borttagande av skyddslocken högst upp på båda injektionsflaskorna ska gummiproppen rengöras med en alkoholtork. En 1 ml graderad spruta med en nål med storleken 19 Gauge eller bredare ska användas för att dra upp vätskan från injektionsflaskan. Sprutan ska fyllas med en volym luft som motsvarar den volym vätska som krävs för injektionen och luften injiceras i flaskan med vätska för att göra det lättare att dra upp vätskan. Injektionsflaskan ska vändas upp och ned, med sprutan i och nålspetsen ska placeras i vätskan. Knacka försiktigt på sprutan för att ta bort alla luftbubblor. Tryck försiktigt upp kolven, tills alla bubblor är borta från sprutan och nålen. Sprutan ska fyllas med rätt volym injektionsvätska enligt listan ovan och sprutans nål ska därefter dras tillbaka från injektionsflaskan. Eventuell kvarvarande vätska ska inte användas för en andra preparation.

Håll nålen mot väggen på injektionsflaskans insida och injicera hela innehållet i sprutan i injektionsflaskan med pulver. Utan att vidröra gummiproppen ska injektionsflaskan snurras kraftigt tills allt innehåll är helt blandat. Detta tar vanligtvis cirka 60 sekunder men kan ta upp till 90 sekunder. Snurrandet ska bara avstanna när suspensionen är slät, vit och allt pulver i botten är upplöst. Efter rekonstitution ska läkemedlet användas omedelbart innan suspensionen sätter sig. Om den inte används omedelbart måste suspensionen rekonstitueras genom att den snurras omedelbart före injektionen. Rätt volym ska dras upp i en steril spruta i en steril nål med storleken 26 Gauge: Injektionsflaskan ska vändas upp och ned, med sprutan i, och nålspetsen ska placeras i suspensionen som därefter dras upp långsamt. Knacka försiktigt på sprutan för att ta bort små luftbubblor. Pulvret ska vara homogent suspenderat i injektionshjälpmedlet före administrering. Håll sprutan upprätt och tryck försiktigt på kolven tills en liten droppe suspension ses vid nålspetsen. Injektionsstället ska rengöras med en alkoholtork och suspensionen ska injiceras under 5 sekunder.

Detaljerad information om hur läkemedlet injiceras finns i avsnitt 3 i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/849/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 05 augusti 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELST NAMN

Somatropin Biopartners 4 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 4 mg somatropin* (motsvarande 12 IE).

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

*framställt i *Saccharomyces cerevisiae* med rekombinant DNA-teknik

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELST FORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

Vitt eller nästan vitt pulver Vätskan är en klar, oljig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Somatropin Biopartners är avsett för ersättningsbehandling av endogent tillväxthormon hos vuxna med tillväxthormonbrist (GHD) med debut antingen i barndomen eller i vuxen ålder.

Debut i vuxen ålder: Patienter med GHD i vuxen ålder definieras som patienter med känd sjukdom i hypotalamus-hypofysen och en känd brist på minst ett ytterligare hypofyshormon annat än prolaktin. Dessa patienter ska genomgå ett dynamiskt test för att diagnostisera eller utesluta GHD.

Debut i barndomen: Hos patienter med isolerad GHD sedan barndomen (inga tecken på sjukdom i hypotalamus-hypofysen eller strålbehandling av kraniet) rekommenderas två dynamiska tester efter avslutad tillväxt, med undantag för personer som har låga koncentrationer av insulinliknande tillväxthormon (IGF-I) (< -2 standardavvikelsepoäng [SDS]), för vilka det kan räcka med ett test. Det dynamiska testets gränsvärde bör vara väldefinierat.

4.2. Dosering och administreringsätt

Diagnos och behandling med detta läkemedel ska initieras och övervakas av läkare med adekvat erfarenhet av diagnostisering och behandling av patienter med GHD.

Dosering

Somatropin Biopartners ska administreras subkutant vid en koncentration om 10 mg/ml.

Startdos

I allmänhet 2 mg en gång i veckan för alla patienter med undantag för kvinnliga patienter som får oral östrogenbehandling som ska få 3 mg en gång i veckan. Lägre doser kan vara nödvändiga hos äldre eller överviktiga patienter.

Kön	Startdos
Män	2 mg (6 IE)
Kvinnor (som inte står på oralt östrogen)	2 mg (6 IE)
Kvinnor (som står på oralt östrogen)	3 mg (9 IE)

Dosjustering

Initialt ska patienterna få sina IGF-I-nivåer bedömda med 3 till 4 veckors mellanrum tills IGF-I SDS är i målintervall -0,5 till +1,5. Prover ska tas 4 dagar efter den föregående dosen (dag 4). Upprepade justeringar av dosen kan krävas, beroende på patientens IGF-I-svar. IGF-I-nivåerna ska åtgärdas enligt nedan.

IGF-I SDS	Åtgärd på föregående dos	Dosförändring vid ett tillfälle
IGF-I SDS längre än -1	Ökning	+1,5 mg (kvinnor som står på oralt östrogen) +1,0 mg (alla övriga patienter)
IGF-I SDS i området -1 till +1 och mindre än 1 SDS-ökning från baseline	Ökning	+1,5 mg (kvinnor som står på oralt östrogen) +1,0 mg (alla övriga patienter)
IGF-I SDS i området -1 till +1 och mer än 1 SDS-ökning från baseline	Bibehållen	Ingen
IGF-I SDS i området +1 till +2	Bibehållen eller minskning beroende på klinisk status	Ingen eller -0,5 mg (alla patienter)
IGF-I SDS större än +2	Minskning	-0,5 mg (alla patienter)

IGF-I = insulinliknande tillväxtfaktor I, SDS = standardavvikelsepoäng.

Omvandling från krävd dos till injektionsvolym och injektionsflaskans styrka

Somatropindos (mg)	injektionsflaskor och vätska som krävs för preparation av en dos*	Injektionsvolym (ml)
2,5	en 4 mg injektionsflaska rekonstituerad i 0,6 ml vätska	0,25
3		0,3
3,5		0,35
4		0,4

* Varje injektionsflaska innehåller en överfylld av somatropin pulver för att den mängd somatropin som krävs ska kunna dras upp vid rekonstitution (se avsnitt 6.6).

För övriga doser finns injektionsflaskor med 2 eller 7 mg somatropin.

Minsta effektiva dos ska användas. Behandlingsmålet ska vara IGF-I-koncentrationer inom -0,5 och +1,5 SDS av ålderskorrigerat medelvärde.

Män kan behöva lägre doser av tillväxthormon än kvinnor för att nå det definierade behandlingsmålet. Administrering av oralt östrogen ökar doskraven hos kvinnor. En ökad känslighet för tillväxthormon (uttryckt som förändring av IGF-I per tillväxthormondos) kan observeras över tiden, särskilt hos män. Således bör man kontrollera att dosen tillväxthormon är korrekt var 6:e månad.

Somatropindosen ska minska vid ihållande ödem eller svår parestesi för att förhindra utvecklingen av karpaltunnelsyndrom.

Dosen kan minskas i steg om 0,5 mg vid ett tillfälle. Om de symtom som leder till dosminskningen försvinner kan dosen, efter läkarens bedömning, kvarstå på den minskade nivån eller ökas enligt dosjusteringsschemat ovan. Om symptomen återkommer efter dosökningen, ska dosen kvarstå på den tidigare lägre dosen.

Särskilda populationer

Äldre

Erfarenhet av somatropinbehandling hos patienter över 60 år är begränsad. Doskraven kan minska med stigande ålder.

Nedsatt njur-/leverfunktion

Det finns ingen information hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion och några särskilda dosrekommendationer kan inte ges.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Somatropin Biopartners 4 mg för en pediatrik population för indikationen långvarig behandling av tillväxtsvikt på grund av otillräcklig utsöndring av endogent tillväxthormon. För behandling av barn och ungdomar mellan 2 och 18 år ska injektionsflaskor om 10 mg och 20 mg av detta läkemedel användas.

Administreringssätt

Patienten eller vårdgivaren ska få utbildning för att säkerställa att man känner till administreringsproceduren innan de får (själv-)injicera.

Somatropin Biopartners administreras subkutant en gång i veckan. Efter rekonstitution ska injektionen administreras omedelbart.

Den subkutana injektionen ska alltid administreras vid samma tidpunkt på dagen för att öka följsamheten, och injektionsstället måste varieras för att förhindra lipoatrofi.

För instruktioner om rekonstitution av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Somatropin får inte användas vid tecken på tumöraktivitet. Intrakraniella tumörer måste vara inaktiva och tumörbehandlingen måste vara avslutad innan behandlingen med tillväxthormon inleds. Behandlingen ska avbrytas vid tecken på tumör(åter)växt.
- Behandling med Somatropin får inte påbörjas hos patienter med akut allvarlig sjukdom på grund av komplikationer efter öppen hjärtoperation eller bukoperation, multipla skador efter olycka, eller till patienter med akut andningssvikt eller liknade tillstånd.

4.4 Varningar och försiktighet

Maligniteter

Patienter med tidigare maligniteter ska rutinmässigt undersökas för progression eller återkomst.

Benign intrakraniell hypertension

Vid svår eller återkommande huvudvärk, synproblem, illamående och/eller kräkning rekommenderas en funduskopi för papillödem. Om papillödem bekräftas, bör diagnosen benign intrakraniell hypertension övervägas och, om tillämpligt, behandlingen med tillväxthormon avbrytas. I nuläget finns inte tillräcklig dokumentation för att hjälpa till att fatta kliniska beslut hos patienter med läkt intrakraniell hypertension. Om behandling med tillväxthormon påbörjas igen, krävs noggrann övervakning för symtom på intrakraniell hypertension.

Insulinkänslighet

Eftersom humant tillväxthormon (hGH) kan inducera insulinresistens och hyperglykemi ska patienter som behandlas med detta läkemedel kontrolleras för tecken på glukosintolerans. Hos patienter som redan har manifest diabetes mellitus, kan diabetesbehandlingen behöva justeras när behandling med somatropin initieras. Patienter med diabetes, glukosintolerans eller ytterligare riskfaktorer för diabetes ska kontrolleras noggrant vid behandling med somatropin.

Sköldkörtelfunktion

Tillväxthormon ökar omvandlingen av T4 till T3 utanför sköldkörteln vilket kan leda till en minskning av koncentrationerna av T4 i serum och en ökning av koncentrationerna av T3 i serum. Hypotyreos kan utvecklas hos patienter med central subklinisk hypotyreos efter att behandling med tillväxthormon initierats. Inadekvat behandling av hypotyreos kan förhindra optimalt svar på somatropin. Hos patienter med hypopituitarism som får ersättningsbehandling med tyroxin, kan hyperpituitarism utvecklas. Sköldkörtelfunktionen ska därför kontrolleras noggrant hos alla patienter.

Binjurebarkfunktion

Behandling med tillväxthormon kan främja utvecklingen av binjurebarksvikt och eventuella dödlig binjurebarkskris hos patienter med organisk GHD eller idiopatisk panhypopituitarism. Det är således viktigt att bedöma baseline- och stressdoser av glukokortikoider som kan behöva justeras när behandling med tillväxthormon initieras.

Vuxna med debut av GHD i barndomen

Unga vuxna patienter med slutna epifyser som har behandlats för tillväxthormonbrist som barn bör bedömas på nytt för GHD med hjälp av kriterierna för vuxna patienter (se avsnitt 4.1) innan ersättningsbehandling med doser som rekommenderas för vuxna påbörjas.

Andra försiktighetsåtgärder

Detta läkemedel är inte avsett för behandling av patienter med tillväxtsvikt på grund av Prader-Willis syndrom om de inte också har fått diagnosen GHD. Det finns rapporter om sömnapné och plötslig död efter initiering av behandling med tillväxthormon hos patienter med Prader-Willis syndrom som hade en eller flera av följande riskfaktorer: kraftig fetma, anamnes på övre luftvägsobstruktion eller sömnapné eller oidentifierad andningsinfektion.

Efter oavsiktlig intramuskulär injektion kan hypoglykemi förekomma.

Antikroppar

En del patienter utvecklar antikroppar mot detta läkemedel. Somatropin Biopartners har lett till att antikroppar bildas hos cirka 4 % av de vuxna patienterna. Bindningsaktiviteten hos dessa antikroppar har varit låg och inga kliniska konsekvenser har förknippats med deras bildande.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kraftig glukokortikoidbehandling kan hämma effekterna av hGH. Dosen ska justeras noggrant hos patienter som får samtidig glukokortikoidbehandling.

Tillväxthormon ökar omvandlingen av tyroxin (T4) till trijodtyronin (T3) utanför sköldkörteln och kan demaskera central hypotyreos. Ersättningsbehandling med tyroxin kan därför behöva initieras eller justeras.

Tillväxthormon minskar omvandlingen av kortison till kortisol och kan demaskera tidigare upptäckt central hypoadrenalism eller innebära att låga glukokortikoidersättningsdoser blir ineffektiva. Kvinnor som tar oralt östrogen kan behöva en högre dos somatropin för att nå behandlingsmålen, se avsnitt 4.2.

Patienter som tar insulin för diabetes mellitus ska kontrolleras noggrant vid behandling med somatropin. Eftersom hGH kan inducera insulinresistens kan insulindosen behöva justeras.

Administrering av somatropin kan öka clearance av föreningar som är kända för att metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymer. Clearance av föreningar som metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (t.ex. könshormoner, kortikosteroider, antiepileptika och cyklosporin) kan vara förhöjda vilket leder till lägre plasmanivåer av dessa föreningar. Den kliniska signifikansen av detta är okänd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Somatropin Biopartners rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av detta läkemedel i gravida kvinnor. Mycket begränsade data om exponeringen för andra somatropinpreparationer under tidig graviditet indikerade inte ett negativt graviditetsresultat. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Under normal graviditet sjunker nivåerna av tillväxthormon från hypofysen markant efter 20 veckors graviditet och ersätts nästan helt av tillväxthormon från moderkakan vid vecka 30. Med tanke på detta är det inte troligt att fortsatt ersättningsbehandling med somatropin är nödvändig hos gravida kvinnor med tillväxthormonbrist i tredje trimestern. Somatropin Biopartners rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Inga kliniska studier har utförts med Somatropin Biopartners i ammande kvinnor. Det är okänt om somatropin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk, men absorption av intakt protein från mag-tarmkanalen hos barnet är inte trolig. Försiktighet ska iakttas när detta läkemedel administreras till ammande kvinnor.

Fertilitet

Djurstudier med andra somatropinformuleringar har visat biverkningar men tillgängliga icke-kliniska data betraktas som otillräckliga för att dra säkra slutsatser om användning till människa (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Somatropin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Kliniska studier omfattade cirka 530 patienter behandlade med Somatropin Biopartners. När biverkningar uppkom tenderade de att vara övergående och svårighetsgraden var i allmänhet lätt till måttlig. Säkerhetsprofilen för Somatropin Biopartners överensstämmer generellt med den väl kända säkerhetsprofilen för dagliga behandlingar med tillväxthormon. De vanligaste rapporterade biverkningarna var reaktioner vid injektionsstället, perifert ödem, huvudvärk, myalgi, artralgi, parestesi, hypotyreoos och minskning av fritt tyroxin.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har observerats vid behandling med Somatropin Biopartners i en 6 månader lång kontrollerad klinisk studie med 151 vuxna patienter med GHD med debut i vuxen ålder eller i barndomen och en 6 månader lång uppföljningsstudie. Ytterligare rapporter baserade på publicerad information för dagliga behandlingar med tillväxthormon anges med asterisk. De biverkningsfrekvenser som anges nedan definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

Vanliga: Herpes simplex

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Vanliga: Neoplasmpgression (1 fall av neoplasmpgression hos en kvinnlig patient med en anamnes på neurofibromatos och strålningsbehandling), akrokordon, kraniofaryngiom

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: Minskning eller ökning av antalet vita blodkroppar, ökning av glykosylerat hemoglobin, minskning av hemoglobin

Immunsystemet

Vanliga: Bildande av antikroppar mot tillväxthormon

Endokrina systemet

Vanliga: Binjurebarkbrist, minskning av fritt tyroxin, minskning av fritt trijodtyronin, ökning av TSH i blodet, hypotyreoos*

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: Lätt hyperglykemi*

Vanliga: Nedsatt fasteglukos, hyperlipidemi, ökning av insulin i blodet, ökning av kolesterol i blodet, minskning av natrium i blodet, ökning av triglycerider i blodet, ökning av glukos i blodet, ökning eller minskning av HDL, ökning av LDL

Ingen känd frekvens: Insulinresistens*

Psykiska störningar

Vanliga: Sömnlöshet

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Vanliga: Parestesi, hypoestesi, karpaltunnelsyndrom, yrsel, somnolens

Sällsynta: Benign intrakraniell hypertension*

Ögon

Vanliga: Konjunktivit, nedsatt synskärpa

Öron och balansorgan

Vanliga: Yrsel

Hjärtat

Vanliga: Takykardi, avvikande/oregelbunden hjärtfrekvens

Blodkär!

Vanliga: Hypertension, förhöjt blodtryck

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: Näsblod

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående

Lever och gallvägar

Vanliga: Hyperbilirubinemi, kolecystit, avvikande resultat på levertest

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Svullet ansikte, akne, allergisk dermatit, hyperhidros, urtikaria, utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: Ryggsmärta, smärta i extremiteter, artralgi, axelsmärta, muskuloskeletal stelhet, skelettsmärta, muskelsvaghet, tyngdkänsla, tendinit, ledsvullnad, artrit, muskuloskeletal smärta, myalgi*

Njurar och urinvägar

Vanliga: Hematuri, ökning av urinsyra i blodet, ökning av kreatinin i blodet

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: Smärta i bröstvårta

Mindre vanliga: Gynecomasti*

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Perifert ödem, ödem (lokalt och generaliserat)*

Vanliga: Trötthet, smärta, asteni, ansiktsödem, lokal svullnad, ödem, törst, sjukdomskänsla, bröstsmärta, viktökning, smärta vid injektionsstället

Undersökningar

Vanliga: Ökning av fosfor i blodet, ökning eller minskning av IGF

Beskrivning av valda biverkningar

Immunogenicitet

En del patienter kan utveckla antikroppar mot rhGH. Somatropin Biopartners har lett till en ökning av bildandet av antikroppar hos cirka 4 % av de vuxna patienterna. Bindningsaktiviteten hos dessa antikroppar har varit låg och inga kliniska konsekvenser har förknippats med deras bildande.

Med tanke på antikroppar mot värdcellproteiner, sågs en liten mängd antikroppstiter mot S.

cerevisiae-protein, liknande nivåerna hos den normala obehandlade populationen, hos vissa patienter behandlade med detta läkemedel. Bildandet av sådana antikroppar med låg bindningsaktivitet är troligen inte kliniskt relevant.

Maligniteter/tumörer

Fall av återkomst av maligna och benigna tumörer, nya och sekundära tumörer har rapporterats vid tillfällig kontakt med somatropinbehandling.

Pediatrik population

Med undantag för reaktioner vid injektionsstället och bildandet av antikroppar mot rhGH som rapporterades oftare hos barn än hos vuxna, är säkerhetsprofilen för Somatropin Biopartners densamma hos både barn och vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Akut överdosering kan initialt leda till hypoglykemi och därefter till hyperglykemi. På grund av depotegenskaperna hos detta läkemedel kan maximala nivåer av tillväxthormon förväntas cirka 15 timmar efter injektionen, se avsnitt 5.2. Långvarig överdosering kan leda till tecken och symptom på gigantism och/eller akromegali som överensstämmer med de kända effekterna av överskott av hGH.

Behandlingen är symtomatisk och stödjande. Det finns ingen antidot mot överdosering av somatropin. Sköldkörtelfunktionen bör kontrolleras efter en överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofys- och hypotalamushormoner samt analoger, somatropin och agonister, ATC-kod: H01AC01

Somatropinet i detta läkemedel är ett polypeptidhormon som framställs med rekombinant DNA-teknik. Det har 191 aminosyrarester och en molekylvikt på 22 125 dalton. Den aktiva substansens aminosyrasekvens är identisk med den hos hGH som insöndras i hypofysen. Somatropinet i detta läkemedel syntetiseras i jästsvamp (*Saccharomyces cerevisiae*).

Verkningsmekanism

Somatropin har samma biologiska effekter som hGH som insöndras i hypofysen.

Somatropin främjar cellulär proteinsyntes och kväveretention. Somatropins mest framträdande effekt hos barn är att det stimulerar de långa benens tillväxtplattor.

Farmakodynamisk effekt

Somatropin stimulerar lipidmetabolismen; det höjer plasmahalten av fettsyror och HDL-kolesterol och sänker den totala kolesterolhalten i plasma.

Somatropinbehandling har en gynnsam effekt på kroppssammansättningen hos patienter med GHD genom att fettlagren minskar och den fettfria kroppsmassan ökar. Långvarig behandling av patienter

med tillväxthormonbrist ökar bentätheten.

Somatropin kan framkalla insulinresistens. Stora doser av somatropin kan leda till nedsatt glukostolerans.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt hos vuxna med GHD bedömdes i en fas III, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, multicenterstudie med parallella grupper. Den här pivotala fas III-studien omfattade 151 vuxna patienter med debut av GHD i vuxen ålder eller i barndomen och pågick i 6 månader. Efter 6 månaders behandling med Somatropin Biopartners en gång i veckan, sågs en statistiskt signifikant minskning på 1,6 kg av fettmassan i gruppen som fick Somatropin Biopartners jämfört med gruppen som fick placebo. En liknande förbättring observerades för de sekundära effektmåten ökning av fettfri kroppsmassa, serum-IGF-I och IGF-I SDS. Effekterna kvarstod under den 6 månader långa uppföljningsperioden.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter upprepad subkutan administrering varje vecka av en genomsnittlig dos på 4,4 mg somatropin depotsuspension till vuxna med GHD var $C_{\max}$ och $t_{\max}$ av hGH i plasma cirka 4,5 ng/ml respektive 15 timmar. Den tydliga terminala halveringstiden var cirka 16,8 timmar hos vuxna, vilket troligen speglar långsam absorption från injektionsstället.

Efter administrering av Somatropin Biopartners sågs $t_{\max}$ senare och halveringstiden var längre än när läkemedel med omedelbar frisättning tidigare hade administrerats en gång dagligen till samma patienter. Detta speglar den långsammare och mer förlängda frisättningen av hGH från injektionsstället för Somatropin Biopartners.

Distribution

Ingen ackumulering av hGH efter flera doser av detta läkemedel har observerats.

Metabolism/eliminering

Metabolismen av hGH omfattar klassisk proteinkatabolism i både lever och njurar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-klinisk farmakokinetik- och farmakodynamikstudier på hundar och unga apor visade att Somatropin Biopartners frisatte rekombinant hGH under en förlängd period och ökade serum-IGF-I under en längre period på upp till 5-6 dagar.

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Djurstudier med detta läkemedel är inte tillräckliga för att till fullo bedöma reproduktionseffekternas potential. Studier av reproduktionseffekter utförda med somatropin visade inga tecken på en ökad risk för biverkningar för embryot eller fostret. Doser som överskred humana terapeutiska doser har visat biverkningar på reproduktionsfunktion hos han- och honråttor och hanhundar, eventuellt genom rubbning av hormonreglering. Hos kaniner och apor sågs inga biverkningar.

Långvariga karcinogenicitetsstudier med Somatropin Biopartners har inte utförts. Det finns inga specifika studier avseende lokal tolerans hos djur efter subkutan injektion, men data från allmäntoxicitetsstudier visade svullnad och inflammatoriska infiltrat vid injektionsstället.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Natriumhyaluronat

Äggfosfolipider

Natriumdivätefosfat, vattenfri

Dinatriumfosfat, vattenfri

Vätska:

Medellånga triglycerider

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter rekonstitution: ur mikrobiologisk synpunkt måste produkten användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstitution finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver: Injektionsflaska (typ I-glas) försluten med en gummipropp (butyl) och ett rosa snäpplock (aluminium och plast).

Vätska: Injektionsflaska (typ I-glas) försluten med en gummipropp (butyl) och ett snäpplock (aluminium och plast).

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 4 mg somatropin och varje injektionsflaska med vätska innehåller 1,5 ml vätska.

Förpackningsstorlek: 4 injektionsflaskor med pulver och 4 injektionsflaskor med vätska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekonstitution

Somatropin Biopartners 4 mg ska rekonstitueras i 0,6 ml vätska.

Suspensionen ska vara slät och vit.

Injektionsflaskan innehåller en överfyllnad av somatropin pulver så att upp till 4 mg (0,4 ml suspension) somatropin kan dras upp vid rekonstitueringen.

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Rekonstitution och spädning ska utföras med aseptiska tekniker för att garantera sterilitet hos den beredda suspensionen. Injektionsflaskan med vätska ska värmas upp till rumstemperatur och injektionsflaskan med pulver ska knackas och skakas för att säkerställa att pulvret rör sig fritt. Efter borttagande av skyddslocken högst upp på båda injektionsflaskorna ska gummiproppen rengöras med en alkoholtork. En 1 ml graderad spruta med en nål med storleken 19 Gauge eller bredare ska användas för att dra upp vätskan från injektionsflaskan. Sprutan ska fyllas med en volym luft som motsvarar den volym vätska som krävs för injektionen och luften injiceras i flaskan med vätska för att göra det lättare att dra upp vätskan. Injektionsflaskan ska vändas upp och ned, med sprutan i och nålspetsen ska placeras i vätskan. Knacka försiktigt på sprutan för att ta bort alla luftbubblor. Tryck försiktigt upp kolven, tills alla bubblor är borta från sprutan och nålen. Sprutan ska fyllas med rätt volym injektionsvätska enligt listan ovan och sprutans nål ska därefter dras tillbaka från injektionsflaskan. Eventuell kvarvarande vätska ska inte användas för en andra preparation.

Håll nålen mot väggen på injektionsflaskans insida och injicera hela innehållet i sprutan i injektionsflaskan med pulver. Utan att vidröra gummiproppen ska injektionsflaskan snurras kraftigt tills allt innehåll är helt blandat. Detta tar vanligtvis cirka 60 sekunder men kan ta upp till 90 sekunder. Snurrandet ska bara avstanna när suspensionen är slät, vit och allt pulver i botten är upplöst. Efter rekonstitution ska läkemedlet användas omedelbart innan suspensionen sätter sig. Om den inte används omedelbart måste suspensionen rekonstitueras genom att den snurras omedelbart före injektionen. Rätt volym ska dras upp i en steril spruta i en steril nål med storleken 26 Gauge: Injektionsflaskan ska vändas upp och ned, med sprutan i, och nålspetsen ska placeras i suspensionen som därefter dras upp långsamt. Knacka försiktigt på sprutan för att ta bort små luftbubblor. Pulvret ska vara homogent suspenderat i injektionshjälpmedlet före administrering. Håll sprutan upprätt och tryck försiktigt på kolven tills en liten droppe suspension ses vid nålspetsen. Injektionsstället ska rengöras med en alkoholtork och suspensionen ska injiceras under 5 sekunder.

Detaljerad information om hur läkemedlet injiceras finns i avsnitt 3 i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/849/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 05 augusti 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELST NAMN

Somatropin Biopartners 7 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 7 mg somatropin* (motsvarande 21 IE).

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

*framställt i *Saccharomyces cerevisiae* med rekombinant DNA-teknik

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELST FORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

Vitt eller nästan vitt pulver Vätskan är en klar, oljig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Somatropin Biopartners är avsett för ersättningsbehandling av endogent tillväxthormon hos vuxna med tillväxthormonbrist (GHD) med debut antingen i barndomen eller i vuxen ålder.

Debut i vuxen ålder: Patienter med GHD i vuxen ålder definieras som patienter med känd sjukdom i hypotalamus-hypofysen och en känd brist på minst ett ytterligare hypofyshormon annat än prolaktin. Dessa patienter ska genomgå ett dynamiskt test för att diagnostisera eller utesluta GHD.

Debut i barndomen: Hos patienter med isolerad GHD sedan barndomen (inga tecken på sjukdom i hypotalamus-hypofysen eller strålbehandling av kraniet) rekommenderas två dynamiska tester efter avslutad tillväxt, med undantag för personer som har låga koncentrationer av insulinliknande tillväxthormon (IGF-I) (< -2 standardavvikelsepoäng [SDS]), för vilka det kan räcka med ett test. Det dynamiska testets gränsvärde bör vara väldefinierat.

4.2. Dosering och administreringsätt

Diagnos och behandling med detta läkemedel ska initieras och övervakas av läkare med adekvat erfarenhet av diagnostisering och behandling av patienter med GHD.

Dosering

Somatropin Biopartners ska administreras subkutant vid en koncentration om 10 mg/ml.

Startdos

I allmänhet 2 mg en gång i veckan för alla patienter med undantag för kvinnliga patienter som får oral östrogenbehandling som ska få 3 mg en gång i veckan. Lägre doser kan vara nödvändiga hos äldre eller överviktiga patienter.

Kön	Startdos
Män	2 mg (6 IE)
Kvinnor (som inte står på oralt östrogen)	2 mg (6 IE)
Kvinnor (som står på oralt östrogen)	3 mg (9 IE)

Dosjustering

Initialt ska patienterna få sina IGF-I-nivåer bedömda med 3 till 4 veckors mellanrum tills IGF-I SDS är i målintervall -0,5 till +1,5. Prover ska tas 4 dagar efter den föregående dosen (dag 4). Upprepade justeringar av dosen kan krävas, beroende på patientens IGF-I-svar. IGF-I-nivåerna ska åtgärdas enligt nedan.

IGF-I SDS	Åtgärd på föregående dos	Dosförändring vid ett tillfälle
IGF-I SDS längre än -1	Ökning	+1,5 mg (kvinnor som står på oralt östrogen) +1,0 mg (alla övriga patienter)
IGF-I SDS i området -1 till +1 och mindre än 1 SDS-ökning från baseline	Ökning	+1,5 mg (kvinnor som står på oralt östrogen) +1,0 mg (alla övriga patienter)
IGF-I SDS i området -1 till +1 och mer än 1 SDS-ökning från baseline	Bibehållen	Ingen
IGF-I SDS i området +1 till +2	Bibehållen eller minskning beroende på klinisk status	Ingen eller -0,5 mg (alla patienter)
IGF-I SDS större än +2	Minskning	-0,5 mg (alla patienter)

IGF-I = insulinliknande tillväxtfaktor I, SDS = standardavvikelsepoäng.

Omvandling från krävd dos till injektionsvolym och injektionsflaskans styrka

Somatropindos (mg)	injektionsflaskor och vätska som krävs för preparation av en dos*	Injektionsvolym (ml)
4,5	en 7 mg injektionsflaska rekonstituerad i 0,9 ml vätska	0,45
5		0,5
5,5		0,55
6		0,6
6,5		0,65
7		0,7

* Varje injektionsflaska innehåller en överflyllnad av somatropin pulver för att den mängd somatropin som krävs ska kunna dras upp vid rekonstitution (se avsnitt 6.6).

För övriga doser finns injektionsflaskor med 2 eller 4 mg somatropin.

Minsta effektiva dos ska användas. Behandlingsmålet ska vara IGF-I-koncentrationer inom -0,5 och +1,5 SDS av ålderskorrigerat medelvärde.

Män kan behöva lägre doser av tillväxthormon än kvinnor för att nå det definierade behandlingsmålet. Administrering av oralt östrogen ökar doskraven hos kvinnor. En ökad känslighet för tillväxthormon

(uttryckt som förändring av IGF-I per tillväxthormondos) kan observeras över tiden, särskilt hos män. Således bör man kontrollera att dosen tillväxthormon är korrekt var 6:e månad.

Somatropindosen ska minska vid ihållande ödem eller svår parestesi för att förhindra utvecklingen av karpaltunnelsyndrom.

Dosen kan minskas i steg om 0,5 mg vid ett tillfälle. Om de symtom som leder till dosminskningen försvinner kan dosen, efter läkarens bedömning, kvarstå på den minskade nivån eller ökas enligt dosjusteringsschemat ovan. Om symptomen återkommer efter dosökningen, ska dosen kvarstå på den tidigare lägre dosen.

Särskilda populationer

Äldre

Erfarenhet av somatropinbehandling hos patienter över 60 år är begränsad. Doskraven kan minska med stigande ålder.

Nedsatt njur-/leverfunktion

Det finns ingen information hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion och några särskilda dosrekommendationer kan inte ges.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Somatropin Biopartners 7 mg för en pediatrik population för indikationen långvarig behandling av tillväxtsvikt på grund av otillräcklig utsöndring av endogent tillväxthormon. För behandling av barn och ungdomar mellan 2 och 18 år ska injektionsflaskor om 10 mg och 20 mg av detta läkemedel användas.

Administreringsätt

Patienten eller vårdgivaren ska få utbildning för att säkerställa att man känner till administreringsproceduren innan de får (själv-)injicera.

Somatropin Biopartners administreras subkutant en gång i veckan. Efter rekonstitution ska injektionen administreras omedelbart.

Den subkutana injektionen ska alltid administreras vid samma tidpunkt på dagen för att öka följsamheten, och injektionsstället måste varieras för att förhindra lipoatrofi.

För instruktioner om rekonstitution av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Somatropin får inte användas vid tecken på tumöraktivitet. Intrakraniella tumörer måste vara inaktiva och tumörbehandlingen måste vara avslutad innan behandlingen med tillväxthormon initieras. Behandlingen ska avbrytas vid tecken på tumör(åter)växt.
- Behandling med Somatropin får inte påbörjas hos patienter med akut allvarlig sjukdom på grund av komplikationer efter öppen hjärtoperation eller bukoperation, multipla skador efter olycka, eller till patienter med akut andningssvikt eller liknade tillstånd.

4.4 Varningar och försiktighet

Maligniteter

Patienter med tidigare maligniteter ska rutinmässigt undersökas för progression eller återkomst.

Benign intrakraniell hypertension

Vid svår eller återkommande huvudvärk, synproblem, illamående och/eller kräkning rekommenderas en funduskopi för papillödem. Om papillödem bekräftas, bör diagnosen benign intrakraniell hypertension övervägas och, om tillämpligt, behandlingen med tillväxthormon avbrytas. I nuläget finns inte tillräcklig dokumentation för att hjälpa till att fatta kliniska beslut hos patienter med läkt intrakraniell hypertension. Om behandling med tillväxthormon påbörjas igen, krävs noggrann övervakning för symtom på intrakraniell hypertension.

Insulinkänslighet

Eftersom humant tillväxthormon (hGH) kan inducera insulinresistens och hyperglykemi ska patienter som behandlas med detta läkemedel kontrolleras för tecken på glukosintolerans. Hos patienter som redan har manifest diabetes mellitus, kan diabetesbehandlingen behöva justeras när behandling med somatropin initieras. Patienter med diabetes, glukosintolerans eller ytterligare riskfaktorer för diabetes ska kontrolleras noggrant vid behandling med somatropin.

Sköldkörtelfunktion

Tillväxthormon ökar omvandlingen av T4 till T3 utanför sköldkörteln vilket kan leda till en minskning av koncentrationerna av T4 i serum och en ökning av koncentrationerna av T3 i serum. Hypotyreos kan utvecklas hos patienter med central subklinisk hypotyreos efter att behandling med tillväxthormon initierats. Inadekvat behandling av hypotyreos kan förhindra optimalt svar på somatropin. Hos patienter med hypopituitarism som får ersättningsbehandling med tyroxin, kan hyperpituitarism utvecklas. Sköldkörtelfunktionen ska därför kontrolleras noggrant hos alla patienter.

Binjurebarkfunktion

Behandling med tillväxthormon kan främja utvecklingen av binjurebarksvikt och eventuella dödlig binjurebarkskris hos patienter med organisk GHD eller idiopatisk panhypopituitarism. Det är således viktigt att bedöma baseline- och stressdoser av glukokortikoider som kan behöva justeras när behandling med tillväxthormon initieras.

Vuxna med debut av GHD i barndomen

Unga vuxna patienter med slutna epifyser som har behandlats för tillväxthormonbrist som barn bör bedömas på nytt för GHD med hjälp av kriterierna för vuxna patienter (se avsnitt 4.1) innan ersättningsbehandling med doser som rekommenderas för vuxna påbörjas.

Andra försiktighetsåtgärder

Detta läkemedel är inte avsett för behandling av patienter med tillväxtsvikt på grund av Prader-Willis syndrom om de inte också har fått diagnosen GHD. Det finns rapporter om sömnapné och plötslig död efter initiering av behandling med tillväxthormon hos patienter med Prader-Willis syndrom som hade en eller flera av följande riskfaktorer: kraftig fetma, anamnes på övre luftvägsobstruktion eller sömnapné eller oidentifierad andningsinfektion.

Efter oavsiktlig intramuskulär injektion kan hypoglykemi förekomma.

Antikroppar

En del patienter utvecklar antikroppar mot detta läkemedel. Somatropin Biopartners har lett till att antikroppar bildas hos cirka 4 % av de vuxna patienterna. Bindningsaktiviteten hos dessa antikroppar har varit låg och inga kliniska konsekvenser har förknippats med deras bildande.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kraftig glukokortikoidbehandling kan hämma effekterna av hGH. Dosen ska justeras noggrant hos patienter som får samtidig glukokortikoidbehandling.

Tillväxthormon ökar omvandlingen av tyroxin (T4) till trijodtyronin (T3) utanför sköldkörteln och kan demaskera central hypotyreos. Ersättningsbehandling med tyroxin kan därför behöva initieras eller justeras.

Tillväxthormon minskar omvandlingen av kortison till kortisol och kan demaskera tidigare outpätt central hypoadrenalism eller innebära att låga glukokortikoidersättningsdoser blir ineffektiva. Kvinnor som tar oralt östrogen kan behöva en högre dos somatropin för att nå behandlingsmålen, se avsnitt 4.2.

Patienter som tar insulin för diabetes mellitus ska kontrolleras noggrant vid behandling med somatropin. Eftersom hGH kan inducera insulinresistens kan insulindosen behöva justeras.

Administrering av somatropin kan öka clearance av föreningar som är kända för att metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymer. Clearance av föreningar som metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (t.ex. könshormoner, kortikosteroider, antiepileptika och cyklosporin) kan vara förhöjda vilket leder till lägre plasmanivåer av dessa föreningar. Den kliniska signifikansen av detta är okänd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Somatropin Biopartners rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av detta läkemedel i gravida kvinnor. Mycket begränsade data om exponeringen för andra somatropinpreparationer under tidig graviditet indikerade inte ett negativt graviditetsresultat. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Under normal graviditet sjunker nivåerna av tillväxthormon från hypofysen markant efter 20 veckors graviditet och ersätts nästan helt av tillväxthormon från moderkakan vid vecka 30. Med tanke på detta är det inte troligt att fortsatt ersättningsbehandling med somatropin är nödvändig hos gravida kvinnor med tillväxthormonbrist i tredje trimestern. Somatropin Biopartners rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Inga kliniska studier har utförts med Somatropin Biopartners i ammande kvinnor. Det är okänt om somatropin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk, men absorption av intakt protein från mag-tarmkanalen hos barnet är inte trolig. Försiktighet ska iakttas när detta läkemedel administreras till ammande kvinnor.

Fertilitet

Djurstudier med andra somatropinformuleringar har visat biverkningar men tillgängliga icke-kliniska data betraktas som otillräckliga för att dra säkra slutsatser om användning till människa (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Somatropin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Kliniska studier omfattade cirka 530 patienter behandlade med Somatropin Biopartners. När biverkningar uppkom tenderade de att vara övergående och svårighetsgraden var i allmänhet lätt till måttlig. Säkerhetsprofilen för Somatropin Biopartners överensstämmer generellt med den väl kända säkerhetsprofilen för dagliga behandlingar med tillväxthormon. De vanligaste rapporterade biverkningarna var reaktioner vid injektionsstället, perifert ödem, huvudvärk, myalgi, artralgi, parestesi, hypotyreoos och minskning av fritt tyroxin.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har observerats vid behandling med Somatropin Biopartners i en 6 månader lång kontrollerad klinisk studie med 151 vuxna patienter med GHD med debut i vuxen ålder eller i barndomen och en 6 månader lång uppföljningsstudie. Ytterligare rapporter baserade på publicerad information för dagliga behandlingar med tillväxthormon anges med asterisk. De biverkningsfrekvenser som anges nedan definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

Vanliga: Herpes simplex

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Vanliga: Neoplasmprogression (1 fall av neoplasmprogression hos en kvinnlig patient med en anamnes på neurofibromatos och strålningsbehandling), akrokordon, kraniofaryngiom

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: Minskning eller ökning av antalet vita blodkroppar, ökning av glykosylerat hemoglobin, minskning av hemoglobin

Immunsystemet

Vanliga: Bildande av antikroppar mot tillväxthormon

Endokrina systemet

Vanliga: Binjurebarkbrist, minskning av fritt tyroxin, minskning av fritt trijodtyronin, ökning av TSH i blodet, hypotyreoos*

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: Lätt hyperglykemi*

Vanliga: Nedsatt fasteglukos, hyperlipidemi, ökning av insulin i blodet, ökning av kolesterol i blodet, minskning av natrium i blodet, ökning av triglycerider i blodet, ökning av glukos i blodet, ökning eller minskning av HDL, ökning av LDL

Ingen känd frekvens: Insulinresistens*

Psykiska störningar

Vanliga: Sömnlöshet

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Vanliga: Parestesi, hypoestesi, karpaltunnelsyndrom, yrsel, somnolens

Sällsynta: Benign intrakraniell hypertension*

Ögon

Vanliga: Konjunktivit, nedsatt synskärpa

Öron och balansorgan

Vanliga: Yrsel

Hjärtat

Vanliga: Takykardi, avvikande/oregelbunden hjärtfrekvens

Blodkär!

Vanliga: Hypertension, förhöjt blodtryck

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: Näsblood

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående

Lever och gallvägar

Vanliga: Hyperbilirubinemi, kolecystit, avvikande resultat på levertest

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Svullet ansikte, akne, allergisk dermatit, hyperhidros, urtikaria, utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: Ryggsmärta, smärta i extremiteter, artralgi, axelsmärta, muskuloskeletal stelhet, skelettsmärta, muskelsvaghet, tyngdkänsla, tendinit, ledsvullnad, artrit, muskuloskeletal smärta, myalgi*

Njuror och urinvägar

Vanliga: Hematuri, ökning av urinsyra i blodet, ökning av kreatinin i blodet

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: Smärta i bröstvårta

Mindre vanliga: Gynecomasti*

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Perifert ödem, ödem (lokalt och generaliserat)*

Vanliga: Trötthet, smärta, asteni, ansiktsödem, lokal svullnad, ödem, törst, sjukdomskänsla, bröstsmärta, viktökning, smärta vid injektionsstället

Undersökningar

Vanliga: Ökning av fosfor i blodet, ökning eller minskning av IGF

Beskrivning av valda biverkningar

Immunogenicitet

En del patienter kan utveckla antikroppar mot rhGH. Somatropin Biopartners har lett till en ökning av bildandet av antikroppar hos cirka 4 % av de vuxna patienterna. Bindningsaktiviteten hos dessa antikroppar har varit låg och inga kliniska konsekvenser har förknippats med deras bildande.

Med tanke på antikroppar mot värdcellproteiner, sågs en liten mängd antikroppstiter mot S.

cerevisiae-protein, liknande nivåerna hos den normala obehandlade populationen, hos vissa patienter behandlade med detta läkemedel. Bildandet av sådana antikroppar med låg bindningsaktivitet är troligen inte kliniskt relevant.

Maligniteter/tumörer

Fall av återkomst av maligna och benigna tumörer, nya och sekundära tumörer har rapporterats vid tillfällig kontakt med somatropinbehandling.

Pediatrik population

Med undantag för reaktioner vid injektionsstället och bildandet av antikroppar mot rhGH som rapporterades oftare hos barn än hos vuxna, är säkerhetsprofilen för Somatropin Biopartners densamma hos både barn och vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Akut överdosering kan initialt leda till hypoglykemi och därefter till hyperglykemi. På grund av depotegenskaperna hos detta läkemedel kan maximala nivåer av tillväxthormon förväntas cirka 15 timmar efter injektionen, se avsnitt 5.2. Långvarig överdosering kan leda till tecken och symptom på gigantism och/eller akromegali som överensstämmer med de kända effekterna av överskott av hGH.

Behandlingen är symtomatisk och stödjande. Det finns ingen antidot mot överdosering av somatropin. Sköldkörtelfunktionen bör kontrolleras efter en överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofys- och hypotalamushormoner samt analoger, somatropin och agonister, ATC-kod: H01AC01

Somatropinet i detta läkemedel är ett polypeptidhormon som framställs med rekombinant DNA-teknik. Det har 191 aminosyrarester och en molekylvikt på 22 125 dalton. Den aktiva substansens aminosyrasekvens är identisk med den hos hGH som insöndras i hypofysen. Somatropinet i detta läkemedel syntetiseras i jästsvamp (*Saccharomyces cerevisiae*).

Verkningsmekanism

Somatropin har samma biologiska effekter som hGH som insöndras i hypofysen.

Somatropin främjar cellulär proteinsyntes och kväveretention. Somatropins mest framträdande effekt hos barn är att det stimulerar de långa benens tillväxtplattor.

Farmakodynamisk effekt

Somatropin stimulerar lipidmetabolismen; det höjer plasmahalten av fettsyror och HDL-kolesterol och sänker den totala kolesterolhalten i plasma.

Somatropinbehandling har en gynnsam effekt på kroppssammansättningen hos patienter med GHD genom att fettlagren minskar och den fettfria kroppsmassan ökar. Långvarig behandling av patienter

med tillväxthormonbrist ökar bentätheten.

Somatropin kan framkalla insulinresistens. Stora doser av somatropin kan leda till nedsatt glukostolerans.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt hos vuxna med GHD bedömdes i en fas III, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, multicenterstudie med parallella grupper. Den här pivotala fas III-studien omfattade 151 vuxna patienter med debut av GHD i vuxen ålder eller i barndomen och pågick i 6 månader. Efter 6 månaders behandling med Somatropin Biopartners en gång i veckan, sågs en statistiskt signifikant minskning på 1,6 kg av fettmassan i gruppen som fick Somatropin Biopartners jämfört med gruppen som fick placebo. En liknande förbättring observerades för de sekundära effektmåten ökning av fettfri kroppsmassa, serum-IGF-I och IGF-I SDS. Effekterna kvarstod under den 6 månader långa uppföljningsperioden.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter upprepad subkutan administrering varje vecka av en genomsnittlig dos på 4,4 mg somatropin depotsuspension till vuxna med GHD var C_{max} och t_{max} av hGH i plasma cirka 4,5 ng/ml respektive 15 timmar. Den tydliga terminala halveringstiden var cirka 16,8 timmar hos vuxna, vilket troligen speglar långsam absorption från injektionsstället.

Efter administrering av Somatropin Biopartners sågs t_{max} senare och halveringstiden var längre än när läkemedel med omedelbar frisättning tidigare hade administrerats en gång dagligen till samma patienter. Detta speglar den långsammare och mer förlängda frisättningen av hGH från injektionsstället för Somatropin Biopartners.

Distribution

Ingen ackumulering av hGH efter flera doser av detta läkemedel har observerats.

Metabolism/eliminering

Metabolismen av hGH omfattar klassisk proteinkatabolism i både lever och njurar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-klinisk farmakokinetik- och farmakodynamikstudier på hundar och unga apor visade att Somatropin Biopartners frisatte rekombinant hGH under en förlängd period och ökade serum-IGF-I under en längre period på upp till 5-6 dagar.

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Djurstudier med detta läkemedel är inte tillräckliga för att till fullo bedöma reproduktionseffekternas potential. Studier av reproduktionseffekter utförda med somatropin visade inga tecken på en ökad risk för biverkningar för embryot eller fostret. Doser som överskred humana terapeutiska doser har visat biverkningar på reproduktionsfunktion hos han- och honråttor och hanhundar, eventuellt genom rubbning av hormonreglering. Hos kaniner och apor sågs inga biverkningar.

Långvariga karcinogenicitetsstudier med Somatropin Biopartners har inte utförts. Det finns inga specifika studier avseende lokal tolerans hos djur efter subkutan injektion, men data från allmäntoxicitetsstudier visade svullnad och inflammatoriska infiltrat vid injektionsstället.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Natriumhyaluronat

Äggfosfolipider

Natriumdivätefosfat, vattenfri

Dinatriumfosfat, vattenfri

Vätska:

Medellånga triglycerider

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter rekonstitution: ur mikrobiologisk synpunkt måste produkten användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstitution finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver: Injektionsflaska (typ I-glas) försluten med en gummipropp (butyl) och ett ljusblått snäpplock (aluminium och plast).

Vätska: Injektionsflaska (typ I-glas) försluten med en gummipropp (butyl) och ett snäpplock (aluminium och plast).

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 7 mg somatropin och varje injektionsflaska med vätska innehåller 1,5 ml vätska.

Förpackningsstorlek: 4 injektionsflaskor med pulver och 4 injektionsflaskor med vätska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekonstitution

Somatropin Biopartners 7 mg ska rekonstitueras i 0,9 ml vätska.

Suspensionen ska vara slät och vit.

Injektionsflaskan innehåller en överfyllnad av somatropin pulver så att upp till 7 mg (0,7 ml suspension) somatropin kan dras upp vid rekonstitueringen.

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Rekonstitution och spädning ska utföras med aseptiska tekniker för att garantera sterilitet hos den beredda suspensionen. Injektionsflaskan med vätska ska värmas upp till rumstemperatur och injektionsflaskan med pulver ska knackas och skakas för att säkerställa att pulvret rör sig fritt. Efter borttagande av skyddslocken högst upp på båda injektionsflaskorna ska gummiproppen rengöras med en alkoholtork. En 1 ml graderad spruta med en nål med storleken 19 Gauge eller bredare ska användas för att dra upp vätskan från injektionsflaskan. Sprutan ska fyllas med en volym luft som motsvarar den volym vätska som krävs för injektionen och luften injiceras i flaskan med vätska för att göra det lättare att dra upp vätskan. Injektionsflaskan ska vändas upp och ned, med sprutan i och nålspetsen ska placeras i vätskan. Knacka försiktigt på sprutan för att ta bort alla luftbubblor. Tryck försiktigt upp kolven, tills alla bubblor är borta från sprutan och nålen. Sprutan ska fyllas med rätt volym injektionsvätska enligt listan ovan och sprutans nål ska därefter dras tillbaka från injektionsflaskan. Eventuell kvarvarande vätska ska inte användas för en andra preparation.

Håll nålen mot väggen på injektionsflaskans insida och injicera hela innehållet i sprutan i injektionsflaskan med pulver. Utan att vidröra gummiproppen ska injektionsflaskan snurras kraftigt tills allt innehåll är helt blandat. Detta tar vanligtvis cirka 60 sekunder men kan ta upp till 90 sekunder. Snurrandet ska bara avstanna när suspensionen är slät, vit och allt pulver i botten är upplöst. Efter rekonstitution ska läkemedlet användas omedelbart innan suspensionen sätter sig. Om den inte används omedelbart måste suspensionen rekonstitueras genom att den snurras omedelbart före injektionen. Rätt volym ska dras upp i en steril spruta i en steril nål med storleken 26 Gauge: Injektionsflaskan ska vändas upp och ned, med sprutan i, och nålspetsen ska placeras i suspensionen som därefter dras upp långsamt. Knacka försiktigt på sprutan för att ta bort små luftbubblor. Pulvret ska vara homogent suspenderat i injektionshjälpmedlet före administrering. Håll sprutan upprätt och tryck försiktigt på kolven tills en liten droppe suspension ses vid nålspetsen. Injektionsstället ska rengöras med en alkoholtork och suspensionen ska injiceras under 5 sekunder.

Detaljerad information om hur läkemedlet injiceras finns i avsnitt 3 i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/849/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 05 augusti 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Somatropin Biopartners 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 10 mg somatropin* (motsvarande 30 IE).

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

*framställt i *Saccharomyces cerevisiae* med rekombinant DNA-teknik

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

Vitt eller nästan vitt pulver Vätskan är en klar, oljig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Somatropin Biopartners är avsett för barn och ungdomar mellan 2 och 18 år för långvarig behandling att tillväxtsvikt på grund av otillräcklig utsöndring av tillväxthormon.

4.2 Dosering och administreringssätt

Diagnos och behandling med detta läkemedel ska initieras och övervakas av läkare med adekvat erfarenhet av diagnostisering och behandling av patienter med tillväxthormonbrist (GHD)

Dosering

Den rekommenderade och maximala dosen är 0,5 mg/kg/vecka och ska inte överskridas. Hos barn ska Somatropin Biopartners administreras subkutant vid en koncentration om 20 mg/ml. För doseringsanvisningar, se tabellen nedan.

Rekommendationen är att en maximal injektionsvolym om 1 ml per injektionsställe, motsvarande en dos på 20 mg somatropin, inte ska överskridas.

För barn som väger över 20 kg finns Somatropin Biopartners 20 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

För barn som väger över 40 kg kan två injektionsflaskor (en injektionsflaska à 10 mg och en à 20 mg eller två injektionsflaskor à 20 mg) användas efter kroppsvikt enligt tabellen nedan. Den maximala injektionsvolymen per injektionsställe ska inte överskrida 1 ml. Hos barn som väger mer än 40 kg måste den totala injektionsvolymen delas i två lika delar mellan två injektionsställena, eftersom det krävs mer än 1 ml suspension.

Omvandling från patientens kroppsvikt till dos, antal injektionsflaskor, total injektionsvolym och antal injektioner hos pediatrika patienter

Patientens kroppsvikt (kg)	Dos (mg)	Injektionsflaskor och vätska som krävs för preparation av en dos*	Injektionsvolym (ml)	Antal injektioner per dos
4	2	En 10 mg injektionsflaska rekonstituerad i 0,7 ml vätska	0,1	1
6	3		0,15	
8	4		0,2	
10	5		0,25	
12	6		0,3	
14	7		0,35	
16	8		0,4	
18	9		0,45	
20	10		0,5	
22	11		0,55	
24	12	En 20 mg injektionsflaska rekonstituerad i 1,2 ml vätska	0,6	
26	13		0,65	
28	14		0,7	
30	15		0,75	
32	16		0,8	
34	17		0,85	
36	18		0,9	
38	19		0,95	
40	20		1,0	
42	21		1,05	
44	22	En 10 mg injektionsflaska rekonstituerad i 0,7 ml vätska och	1,1	2
46	23		1,15	
48	24		1,2	
50	25		1,25	
52	26		1,3	
54	27	En 20 mg injektionsflaska rekonstituerad i 1,2 ml vätska	1,35	
56	28		1,4	
58	29		1,45	
60	30		1,5	
62	31		1,55	
64	32	Två 20 mg injektionsflaskor rekonstituerade i 1,2 ml vätska vardera	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	

* Varje injektionsflaska innehåller en överfullnad av somatropin pulver för att den mängd somatropin som krävs ska kunna dras upp vid rekonstitution (se avsnitt 6.6).

Behandlingen med detta läkemedel ska fortsätta tills slutlig längd har uppnåtts eller tills epifyserna är slutna.

Om GHD som uppkom i barndomen kvarstår i vuxen ålder ska behandlingen fortsätta för att uppnå fullständig somatisk utveckling (t.ex. kroppskonstitution, benmassa). För kontroll är uppnådd normal maximal benmassa definierad som en T-poäng > -1 (dvs. standardiserad till genomsnittlig maximal

benmassa hos vuxna mätt med dubbelenergiröntgenabsorptiometri med hänsyn tagen till kön och etnicitet) ett av de terapeutiska målen under övergångsperioden. När en normal maximal benmassa har uppnåtts ska patienterna byta Somatropin Biopartners för vuxna, om det är kliniskt indicerat, och doseringsrekommendationen för vuxna ska följas.

Särskilda populationer

Nedsatt njur-/leverfunktion

Det finns ingen information hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion och några särskilda dosrekommendationer kan inte ges.

Pediatrisk population (under 2 års ålder)

Somatropin Biopartners ska inte ges till spädbarn under 2 år.

Administreringssätt

Patienten eller vårdgivaren ska få utbildning för att säkerställa att man känner till administreringsproceduren innan de får (själv-)injicera.

Somatropin Biopartners administreras subkutant en gång i veckan. Efter rekonstitution av suspensionen ska injektionen administreras omedelbart.

Den subkutana injektionen ska alltid administreras vid samma tidpunkt på dagen för att öka följsamheten, och injektionsstället måste varieras för att förhindra lipoatrofi.

För instruktioner om rekonstitution av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Somatropin får inte användas vid tecken på tumöraktivitet. Intrakraniella tumörer måste vara inaktiva och tumörbehandlingen måste vara avslutad innan behandlingen med tillväxthormon initieras. Behandlingen ska avbrytas vid tecken på tumör(åter)växt.
- Somatropin får inte användas för att främja tillväxt hos barn med stängda epifyser.
- Behandling med Somatropin får inte påbörjas hos patienter med akut allvarlig sjukdom på grund av komplikationer efter öppen hjärtoperation eller bukoperation, multipla skador efter olycka, eller till patienter med akut andningssvikt eller liknade tillstånd.

4.4 Varningar och försiktighet

Maligniteter

Patienter med tidigare maligniteter ska rutinmässigt undersökas för progression eller återkomst.

Hos pediatrika patienter finns inga tecken på att tillväxthormonersättning påverkar återkomstfrekvensen eller återväxt av intrakraniella neoplasmer, men vanliga klinisk praxis kräver regelbunden bildundersökning av hypofysen hos patienter med tidigare sjukdom i hypofysen. En undersökning vid baseline rekommenderas hos dessa patienter innan ersättningsbehandling med tillväxthormon initieras.

Det finns en ökad risk för att pediatrika patienter med tidigare maligniteter kan utveckla en sekundär neoplasm vid behandling med tillväxthormon, framför allt om behandlingen av den primära maligniteten omfattade strålning. Dessa patienter ska informeras om riskerna innan behandling initieras.

Benign intrakraniell hypertension

Vid svår eller återkommande huvudvärk, synproblem, illamående och/eller kräkning rekommenderas en funduskopi för papillödem. Om papillödem bekräftas, bör diagnosen benign intrakraniell hypertension övervägas och, om tillämpligt, behandlingen med tillväxthormon avbrytas. I nuläget finns inte tillräcklig dokumentation för att hjälpa till att fatta kliniska beslut hos patienter med läkt intrakraniell hypertension. Om behandling med tillväxthormon påbörjas igen, krävs noggrann övervakning för symtom på intrakraniell hypertension.

Insulinkänslighet

Eftersom humant tillväxthormon (hGH) kan inducera insulinresistens och hyperglykemi ska patienter som behandlas med detta läkemedel kontrolleras för tecken på glukosintolerans. Hos patienter som redan har manifest diabetes mellitus, kan diabetesbehandlingen behöva justeras när behandling med somatropin initieras. Patienter med diabetes, glukosintolerans eller ytterligare riskfaktorer för diabetes ska kontrolleras noggrant vid behandling med somatropin.

Sköldkörtelfunktion

Tillväxthormon ökar omvandlingen av T4 till T3 utanför sköldkörteln vilket kan leda till en minskning av koncentrationerna av T4 i serum och en ökning av koncentrationerna av T3 i serum. Hypotyreos kan utvecklas hos patienter med central subklinisk hypotyreos efter att behandling med tillväxthormon initierats. Inadekvat behandling av hypotyreos kan förhindra optimalt svar på somatropin. Hos patienter med hypopituitarism som får ersättningsbehandling med tyroxin, kan hyperpituitarism utvecklas. Sköldkörtelfunktionen ska därför kontrolleras noggrant hos alla patienter.

Binjurebarkfunktion

Behandling med tillväxthormon kan främja utvecklingen av binjurebarksvikt och eventuella dödlig binjurebarkskris hos patienter med organisk GHD eller idiopatisk panhypopituitarism. Det är således viktigt att bedöma baseline- och stressdoser av glukokortikoider som kan behöva justeras när behandling med tillväxthormon initieras.

Andra försiktighetsåtgärder

Detta läkemedel är inte avsett för behandling av patienter med tillväxtsvikt på grund av Prader-Willis syndrom om de inte också har fått diagnosen GHD. Det finns rapporter om sömnapné och plötslig död efter initiering av behandling med tillväxthormon hos patienter med Prader-Willis syndrom som hade en eller flera av följande riskfaktorer: kraftig fetma, anamnes på övre luftvägsobstruktion eller sömnapné eller oidentifierad andningsinfektion.

Efter oavsiktlig intramuskulär injektion kan hypoglykemi förekomma.

Pediatriiska patienter med endokrina sjukdomar, t.ex. GHD, kan utveckla epifysglidning oftare. Alla barn som börjar halta under behandlingen med tillväxthormon ska utvärderas.

Den rekommenderade veckodosen hos barn (dvs. 0,5 mg/kg/vecka) ska inte överskridas eftersom det finns begränsad erfarenhet med högre doser i den här patientgruppen.

Leukemi

Leukemi har rapporterats hos ett fåtal patienter med GHD, av vilka några har behandlats med somatropin. Det finns dock inga tecken på att leukemiincidensen är högre hos mottagare av tillväxthormon utan predisponerande faktorer.

Skolios

Progression av skolios kan förekomma hos patienter med snabb tillväxt. Eftersom somatropin ökar tillväxthastigheten ska patienter med en anamnes på skolios som får behandling med somatropin kontrolleras för progression av skolios. Somatropin har inte visat sig öka incidensen eller svårighetsgraden av skolios.

Antikroppar

En del patienter utvecklar antikroppar mot detta läkemedel. Somatropin Biopartners har lett till att antikroppar bildas hos cirka 33 % av de pediatrika patienterna. Bindningsaktiviteten hos dessa antikroppar har varit låg och inga kliniska konsekvenser har förknippats med deras bildande. Test för antikroppar mot somatropin kan övervägas hos patienter med annars oförklarlig brist på tillväxtsvar

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället, mest svullnad vid injektionsstället, rapporterades hos cirka 43 % av de pediatrika patienterna. Få patienter avbröt behandling på grund av reaktioner vid injektionsstället, se avsnitt 4.8.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kraftig glukokortikoidbehandling hämmar den tillväxtfrämjande effekten av hGH. Dosen ska justeras noggrant hos patienter som får samtidig glukokortikoidbehandling för att förhindra en hämmande effekt på tillväxten.

Tillväxthormon ökar omvandlingen av tyroxin (T4) till trijodtyronin (T3) utanför sköldkörteln och kan demaskera central hypotyreos. Ersättningsbehandling med tyroxin kan därför behöva initieras eller justeras.

Tillväxthormon minskar omvandlingen av kortison till kortisol och kan demaskera tidigare oupptäckt central hypoadrenalism eller innebära att låga glukokortikoidersättningsdoser blir ineffektiva.

Patienter som tar insulin för diabetes mellitus ska kontrolleras noggrant vid behandling med somatropin. Eftersom hGH kan inducera insulinresistens kan insulindosen behöva justeras.

Administrering av somatropin kan öka clearance av föreningar som är kända för att metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymer. Clearance av föreningar som metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (t.ex. könshormoner, kortikosteroider, antiepileptika och cyklosporin) kan vara förhöjda vilket leder till lägre plasmanivåer av dessa föreningar. Den kliniska signifikansen av detta är okänd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Somatropin Biopartners rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av detta läkemedel i gravida kvinnor. Mycket begränsade data om exponeringen för andra somatropinpreparationer under tidig graviditet indikerade inte ett negativt graviditetsresultat. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se

avsnitt 5.3).

Under normal graviditet sjunker nivåerna av tillväxthormon från hypofysen markant efter 20 veckors graviditet och ersätts nästan helt av tillväxthormon från moderkakan vid vecka 30. Med tanke på detta är det inte troligt att fortsatt ersättningsbehandling med somatropin är nödvändig hos gravida kvinnor med tillväxthormonbrist i tredje trimestern. Somatropin Biopartners rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Inga kliniska studier har utförts med Somatropin Biopartners i ammande kvinnor. Det är okänt om somatropin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk, men absorption av intakt protein från mag-tarmkanalen hos barnet är inte trolig. Försiktighet ska iaktas när detta läkemedel administreras till ammande kvinnor.

Fertilitet

Djurstudier med andra somatropinformuleringar har visat biverkningar men tillgängliga icke-kliniska data betraktas som otillräckliga för att dra säkra slutsatser om användning till människa (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Somatropin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Kliniska studier omfattade cirka 530 patienter behandlade med Somatropin Biopartners. När biverkningar uppkom tenderade de att vara övergående och svårighetsgraden var i allmänhet lätt till måttlig. Säkerhetsprofilen för Somatropin Biopartners överensstämmer generellt med den väl kända säkerhetsprofilen för dagliga behandlingar med tillväxthormon. De vanligaste rapporterade biverkningarna var reaktioner vid injektionsstället, perifert ödem, huvudvärk, myalgi, artralgi, parestesi, hypotyreos och minskning av fritt tyroxin.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har observerats vid behandling med Somatropin Biopartners i en 12 månader lång kontrollerad jämförande klinisk studie med 178 behandlingsnaiva barn med tillväxtsvikt på grund av otillräcklig utsöndring av endogent tillväxthormon och i en dosresultatstudie. Ytterligare rapporter baserade på publicerad information för dagliga behandlingar med tillväxthormon anges med asterisk. De biverkningsfrekvenser som anges nedan definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Immunsystemet

Mycket vanliga: Bildande av antikroppar mot tillväxthormon (33 %), se avsnittet ”Beskrivning av utvalda biverkningar, under ”Immunogenicitet”

Endokrina systemet

Vanliga: Hyperkortikoidism (7,7 %), hypotyreos (2,2 %), binjurebarkbrist (3,3 %), hypotyreos sekundär till THS-brist (2,6 %) minskning av fritt tyroxin (4,4 %), ökning av TSH i blodet (2,2 %)

Metabolism och nutrition

Vanliga: Lätt hyperglykemi*

Ingen känd frekvens: Insulinresistens*

Psyksiska störningar

Mycket sällsynta: Sömnlöshet*

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk (4,4 %), letargi (1,1 %), yrsel (2,6 %)

Sällsynta: Parestesi*

Blodkärl

Sällsynta: Hypertension*

Magtarmkanalen

Vanliga: Kräkningar (1,1 %), buksmärta (1,1 %)

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: pigmenteringsrubbnings (1,1 %)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: Artralgi (1,1 %), smärta i extremiteter (5,1 %)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket sällsynt: Gynekomasti*

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Svullnad vid injektionsstället (30,8 %)

Vanliga: Smärta vid injektionsstället (9,9 %), missfärgning vid injektionsstället (8,8 %), erytem vid injektionsstället (7,7 %), knölar vid injektionsstället (4,4 %), reaktion vid injektionsstället (1,1 %), värme vid injektionsstället (1,1 %), pyrexia (2,6 %), perifert ödem, ödem (lokalt och generaliserat)

Undersökningar

Vanliga: Minskning av blodkortisol (2,2 %)

Beskrivning av valda biverkningar

Reaktioner vid injektionsstället

Den vanligaste rapporterade biverkningen hos barn var reaktioner vid injektionsstället och de flesta av dessa var lätta till måttliga i intensitet. Få patienter avbröt behandlingen på grund av reaktioner vid injektionsstället.

Immunogenicitet

I den pivotala pediatrika studien observerade antikroppssvar mot somatropin vid två eller flera besök i rad hos 33 % av patienterna. Ingen effekt på säkerhet eller effekt observerades. Det är inte troligt att antikroppssvaret på behandling med Somatropin Biopartners har klinisk relevans.

Med tanke på antikroppar mot värdcellproteiner, sågs liten mängd antikroppstiter mot S. cerevisiae-protein, liknande nivåerna hos den normala obehandlade populationen, hos vissa patienter behandlade med detta läkemedel. Bildandet av sådana antikroppar med låg bindningsaktivitet är troligen inte kliniskt relevant.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Akut överdosering kan initialt leda till hypoglykemi och därefter till hyperglykemi. På grund av

depotegenskaperna hos detta läkemedel kan maximala nivåer av tillväxthormon förväntas cirka 15 timmar efter injektionen, se avsnitt 5.2. Långvarig överdosering kan leda till tecken och symtom på gigantism och/eller akromegali som överensstämmer med de kända effekterna av överskott av hGH.

Behandlingen är symtomatisk och stödjande. Det finns ingen antidot mot överdosering av somatropin. Sköldkörtelfunktionen bör kontrolleras efter en överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofys- och hypotalamushormoner samt analoger, somatropin och agonister, ATC-kod: H01AC01

Somatropinet i detta läkemedel är ett polypeptidhormon som framställs med rekombinant DNA-teknik. Det har 191 aminosyrarester och en molekylvikt på 22 125 dalton. Den aktiva substansens aminosyrasekvens är identisk med den hos hGH som insöndras i hypofysen. Somatropinet i detta läkemedel syntetiseras i jästsvamp (*Saccharomyces cerevisiae*).

Verkningsmekanism

Somatropin har samma biologiska effekter som hGH som insöndras i hypofysen.

Somatropins mest framträdande effekt hos barn är att det stimulerar de långa benens tillväxtplattor. Dessutom främjar det cellulär proteinsyntes och kväveretention.

Farmakodynamisk effekt

Somatropin stimulerar lipidmetabolismen; det höjer plasmahalten av fettsyror och HDL-kolesterol och sänker den totala kolesterolhalten i plasma.

Somatropinbehandling har en gynnsam effekt på kroppssammansättningen hos patienter med GHD genom att fettlagren minskar och den fettfria kroppsmassan ökar. Långvarig behandling av patienter med tillväxthormonbrist ökar bentätheten.

Somatropin kan framkalla insulinresistens. Stora doser av somatropin kan leda till nedsatt glukostolerans.

Klinisk effekt och säkerhet

I en fas III randomiserad, multicenterstudie med parallella grupper randomiserades 178 barn mellan 3 och 12 år med organisk och idiopatisk GHD till antingen Somatropin Biopartners en gång i veckan (0,5 mg/kg/vecka) eller rekombinant hGH (0,03 mg/kg/dag) dagligen i 12 månader. Resultaten visade att Somatropin Biopartners som administrerades en gång i veckan inte var sämre än rekombinant hGH som administrerades dagligen avseende det primära effektmåttet längdtillväxthastighet efter 12 månader. Liknande resultat uppnåddes för alla övriga parametrar inklusive längd-SDS (standardavvikelsepoäng), benmognad, IGF-I och IGF BP-3. Hos barn som får Somatropin Biopartners observerades en högre incidens av (icke allvarliga) reaktioner vid injektionsstället och en högre frekvens av bildandet av (icke neutraliserande) antikroppar mot somatropin jämfört med hos barn med daglig administrering rekombinant tillväxthormon (se avsnitt 4.4 och 4.8).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter upprepad subkutan administrering varje vecka av en genomsnittlig dos på 0,5 mg/kg somatropin

depotsuspension till prepubertala barn med GHD var $C_{\max}$ och $t_{\max}$ av humant tillväxthormon (hGH) i plasma cirka 60,7 ng/ml respektive 12,0 timmar. I allmänhet ökade $t_{\max}$ och AUC ungefär proportionellt med dosen över ett dosintervall på 0,2 till 0,7 mg/kg hos prepubertala barn med GHD. Den tydliga terminala halveringstiden var cirka 7,4 timmar hos barn, vilket troligen speglar långsam absorption från injektionsstället.

Efter administrering av Somatropin Biopartners sågs $t_{\max}$ senare och halveringstiden var längre än när läkemedel med omedelbar frisättning tidigare hade administrerats en gång dagligen till samma patienter. Detta speglar den långsammare och mer förlängda frisättningen av hGH från injektionsstället för Somatropin Biopartners.

Distribution

Ingen ackumulering av hGH efter flera doser av detta läkemedel har observerats.

Metabolism/eliminering

Metabolismen av hGH omfattar klassisk proteinkatabolism i både lever och njurar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-klinisk farmakokinetik- och farmakodynamikstudier på hundar och unga apor visade att Somatropin Biopartners frisatte rekombinant hGH under en förlängd period och ökade serum-IGF-I under en längre period på upp till 5-6 dagar.

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Djurstudier med detta läkemedel är inte tillräckliga för att till fullo bedöma reproduktionseffekternas potential. Studier av reproduktionseffekter utförda med somatropin visade inga tecken på en ökad risk för biverkningar för embryot eller fostret. Doser som överskred humana terapeutiska doser har visat biverkningar på reproduktionsfunktion hos han- och honråttor och hanhundar, eventuellt genom rubbning av hormonreglering. Hos kaniner och apor sågs inga biverkningar.

Långvariga karcinogenicitetsstudier med Somatropin Biopartners har inte utförts. Det finns inga specifika studier avseende lokal tolerans hos djur efter subkutan injektion, men data från allmäntoxicitetsstudier visade svullnad och inflammatoriska infiltrat vid injektionsstället.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Natriumhyaluronat

Äggfosfolipider

Natriumdivätefosfat, vattenfri

Dinatriumfosfat, vattenfri

Vätska:

Medellånga triglycerider

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter rekonstitution: ur mikrobiologisk synpunkt måste produkten användas omedelbart efter suspension.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2-8 °C). Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstitution finns i avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver: Injektionsflaska (typ I-glas) försluten med en gummipropp (butyl) och ett ljusgrönt snäpplock (aluminium och plast).

Vätska: Injektionsflaska (typ I-glas) försluten med en gummipropp (butyl) och ett snäpplock (aluminium och plast).

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 10 mg somatropin och varje injektionsflaska med vätska innehåller 1,5 ml vätska.

Förpackningsstorlekar:

1 injektionsflaska med pulver och 1 injektionsflaska med vätska.

4 injektionsflaskor med pulver och 4 injektionsflaskor med vätska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekonstitution

Somatropin Biopartners 10 mg ska rekonstitueras i 0,7 ml vätska.

Suspensionen ska vara slät och vit.

Injektionsflaskan om 10 mg innehåller en överfyllnad av somatropin pulver så att upp till 10 mg (0,5 ml suspension) somatropin kan dras upp vid rekonstitueringen.

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Rekonstitution och spädning ska utföras med aseptiska tekniker för att garantera sterilitet hos den beredda suspensionen. Injektionsflaskan med vätska ska värmas upp till rumstemperatur och injektionsflaskan med pulver ska knackas och skakas för att säkerställa att pulvret rör sig fritt. Efter borttagande av skyddslocken högst upp på båda injektionsflaskorna ska gummiproppen rengöras med en alkoholtork. En 1 ml graderad spruta med en nål med storleken 19 Gauge eller bredare ska användas för att dra upp vätskan från injektionsflaskan. Sprutan ska fyllas med en volym luft som motsvarar den volym vätska som krävs för injektionen och luften injiceras i flaskan med vätska för att göra det lättare att dra upp vätskan. Injektionsflaskan ska vändas upp och ned, med sprutan i och nålspetsen ska placeras i vätskan. Knacka försiktigt på sprutan för att ta bort alla luftbubblor. Tryck försiktigt upp kolven, tills alla bubblor är borta från sprutan och nålen. Sprutan ska fyllas med rätt volym injektionsvätska enligt listan ovan och sprutans nål ska därefter dras tillbaka från injektionsflaskan. Eventuell kvarvarande vätska ska inte användas för en andra preparation.

Håll nålen mot väggen på injektionsflaskans insida och injicera hela innehållet i sprutan i injektionsflaskan med pulver. Utan att vidröra gummiproppen ska injektionsflaskan snurras kraftigt tills allt innehåll är helt blandat. Detta tar vanligtvis cirka 60 sekunder men kan ta upp till 90 sekunder.

Snurrandet ska bara avstanna när suspensionen är slät, vit och allt pulver i botten är upplöst. Efter rekonstitution ska läkemedlet användas omedelbart innan suspensionen sätter sig. Om den inte används omedelbart måste suspensionen rekonstitueras igen genom att den snurras omedelbart före injektionen. Rätt volym ska dras upp i en steril spruta i en steril nål med storleken 26 Gauge: Injektionsflaskan ska vändas upp och ned, med sprutan i, och nålspetsen ska placeras i suspensionen som därefter dras upp långsamt. Knacka försiktigt på sprutan för att ta bort små luftbubblor. Pulvret ska vara homogent suspenderat i injektionshjälpmedlet före administrering. Håll sprutan upprätt och tryck försiktigt på kolven tills en liten droppe suspension ses vid nålspetsen. Injektionsstället ska rengöras med en alkoholtork och suspensionen ska injiceras under 5 sekunder.

Detaljerad information om hur detta läkemedel injiceras finns i avsnitt 3 i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 05 augusti 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Somatropin Biopartners 20 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 20 mg somatropin* (motsvarande 60 IE).

Efter rekonstitution innehåller 1 ml suspension 20 mg somatropin (20 mg/ml)

*framställt i *Saccharomyces cerevisiae* med rekombinant DNA-teknik

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

Vitt eller nästan vitt pulver Vätskan är en klar, oljig vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Somatropin Biopartners är avsett för barn och ungdomar mellan 2 och 18 år för långvarig behandling att tillväxtsvikt på grund av otillräcklig utsöndring av tillväxthormon.

4.2 Dosering och administreringssätt

Diagnos och behandling med detta läkemedel ska initieras och övervakas av läkare med adekvat erfarenhet av diagnostisering och behandling av patienter med tillväxthormonbrist (GHD)

Dosering

Den rekommenderade maximala dosen är 0,5 mg/kg/vecka och ska inte överskridas. Hos barn ska Somatropin Biopartners administreras subkutant vid en koncentration om 20 mg/ml. För doseringsanvisningar, se tabellen nedan.

Rekommendationen är att en maximal injektionsvolym om 1 ml per injektionsställe, motsvarande en dos på 20 mg somatropin, inte ska överskridas.

För barn upp till 20 kg finns Somatropin Biopartners 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

Den maximala mängden somatropin som kan fås från en injektionsflaska med vätska är 20 mg, vilket räcker för administrering hos barn med en kroppsvikt upp till 40 kg. För barn som väger över 40 kg kan två injektionsflaskor (en injektionsflaska à 10 mg och en à 20 mg eller två injektionsflaskor à 20 mg) användas efter kroppsvikt enligt tabellen nedan. Den maximala injektionsvolymen per injektionsställe ska inte överskrida 1 ml. Hos barn som väger mer än 40 kg måste den totala injektionsvolymen delas i två lika delar mellan två injektionsställena, eftersom det krävs mer än 1 ml

suspension.

Omvandling från patientens kroppsvikt till dos, antal injektionsflaskor, total injektionsvolym och antal injektioner hos pediatrika patienter

Patientens kroppsvikt (kg)	Dos (mg)	Injektionsflaskor och vätska som krävs för preparation av en dos*	Injektionsvolym (ml)	Antal injektioner per dos
4	2	En 10 mg injektionsflaska rekonstituerad i 0,7 ml vätska	0,1	1
6	3		0,15	
8	4		0,2	
10	5		0,25	
12	6		0,3	
14	7		0,35	
16	8		0,4	
18	9		0,45	
20	10		0,5	
22	11		0,55	
24	12	En 20 mg injektionsflaska rekonstituerad i 1,2 ml vätska	0,6	
26	13		0,65	
28	14		0,7	
30	15		0,75	
32	16		0,8	
34	17		0,85	
36	18		0,9	
38	19		0,95	
40	20		1,0	
42	21		1,05	
44	22	En 10 mg injektionsflaska rekonstituerad i 0,7 ml vätska och En 20 mg injektionsflaska rekonstituerad i 1,2 ml vätska	1,1	2
46	23		1,15	
48	24		1,2	
50	25		1,25	
52	26		1,3	
54	27		1,35	
56	28		1,4	
58	29		1,45	
60	30		1,5	
62	31		1,55	
64	32	Två 20 mg injektionsflaskor rekonstituerade i 1,2 ml vätska vardera	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	

* Varje injektionsflaska innehåller en överfylld av somatropin pulver för att den mängd somatropin som krävs ska kunna dras upp vid rekonstitution (se avsnitt 6.6).

Behandlingen med detta läkemedel ska fortsätta tills slutlig längd har uppnåtts eller tills epifyserna är slutna.

Om GHD som uppkom i barndomen kvarstår i vuxen ålder ska behandlingen fortsätta för att uppnå fullständig somatisk utveckling (t.ex. kroppskonstitution, benmassa). För kontroll är uppnådd normal

maximal benmassa definierad som en T-poäng > -1 (dvs. standardiserad till genomsnittlig maximal benmassa hos vuxna mätt med dubbelenergiröntgenabsorptiometri med hänsyn tagen till kön och etnicitet) ett av de terapeutiska målen under övergångsperioden. När en normal maximal benmassa har uppnåtts ska patienterna byta Somatropin Biopartners för vuxna, om det är kliniskt indicerat, och doseringsrekommendationen för vuxna ska följas.

Särskilda populationer

Nedsatt njur-/leverfunktion

Det finns ingen information hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion och några särskilda dosrekommendationer kan inte ges.

Pediatrisk population (under 2 års ålder)

Somatropin Biopartners ska inte ges till spädbarn under 2 år.

Administreringssätt

Patienten eller vårdgivaren ska få utbildning för att säkerställa att man känner till administreringsproceduren innan de får (själv-)injicera.

Somatropin Biopartners administreras subkutant en gång i veckan. Efter rekonstitution av suspensionen ska injektionen administreras omedelbart.

Den subkutana injektionen ska alltid administreras vid samma tidpunkt på dagen för att öka följsamheten, och injektionsstället måste varieras för att förhindra lipoatrofi.

För instruktioner om rekonstitution av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Somatropin får inte användas vid tecken på tumöraktivitet. Intrakraniella tumörer måste vara inaktiva och tumörbehandlingen måste vara avslutad innan behandlingen med tillväxthormon initieras. Behandlingen ska avbrytas vid tecken på tumör(åter)växt.
- Somatropin får inte användas för att främja tillväxt hos barn med stängda epifyser.
- Behandling med Somatropin får inte påbörjas hos patienter med akut allvarlig sjukdom på grund av komplikationer efter öppen hjärtoperation eller bukoperation, multipla skador efter olycka, eller till patienter med akut andningssvikt eller liknade tillstånd.

4.4 Varningar och försiktighet

Maligniteter

Patienter med tidigare maligniteter ska rutinmässigt undersökas för progression eller återkomst.

Hos pediatrika patienter finns inga tecken på att tillväxthormonersättning påverkar återkomstfrekvensen eller återväxt av intrakraniella neoplasmer, men vanliga klinisk praxis kräver regelbunden bildundersökning av hypofysen hos patienter med tidigare sjukdom i hypofysen. En undersökning vid baseline rekommenderas hos dessa patienter innan ersättningsbehandling med tillväxthormon initieras.

Det finns en ökad risk för att pediatrika patienter med tidigare maligniteter kan utveckla en sekundär neoplasm vid behandling med tillväxthormon, framför allt om behandlingen av den primära maligniteten omfattade strålning. Dessa patienter ska informeras om riskerna innan behandling initieras.

Benign intrakraniell hypertension

Vid svår eller återkommande huvudvärk, synproblem, illamående och/eller kräkning rekommenderas en funduskopi för papillödem. Om papillödem bekräftas, bör diagnosen benign intrakraniell hypertension övervägas och, om tillämpligt, behandlingen med tillväxthormon avbrytas. I nuläget finns inte tillräcklig dokumentation för att hjälpa till att fatta kliniska beslut hos patienter med läkt intrakraniell hypertension. Om behandling med tillväxthormon påbörjas igen, krävs noggrann övervakning för symtom på intrakraniell hypertension.

Insulinkänslighet

Eftersom humant tillväxthormon (hGH) kan inducera insulinresistens och hyperglykemi ska patienter som behandlas med detta läkemedel kontrolleras för tecken på glukosintolerans. Hos patienter som redan har manifest diabetes mellitus, kan diabetesbehandlingen behöva justeras när behandling med somatropin initieras. Patienter med diabetes, glukosintolerans eller ytterligare riskfaktorer för diabetes ska kontrolleras noggrant vid behandling med somatropin.

Sköldkörtelfunktion

Tillväxthormon ökar omvandlingen av T4 till T3 utanför sköldkörteln vilket kan leda till en minskning av koncentrationerna av T4 i serum och en ökning av koncentrationerna av T3 i serum. Hypotyreos kan utvecklas hos patienter med central subklinisk hypotyreos efter att behandling med tillväxthormon initierats. Inadekvat behandling av hypotyreos kan förhindra optimalt svar på somatropin. Hos patienter med hypopituitarism som får ersättningsbehandling med tyroxin, kan hyperpituitarism utvecklas. Sköldkörtelfunktionen ska därför kontrolleras noggrant hos alla patienter.

Binjurebarkfunktion

Behandling med tillväxthormon kan främja utvecklingen av binjurebarksvikt och eventuella dödlig binjurebarkskris hos patienter med organisk GHD eller idiopatisk panhypopituitarism. Det är således viktigt att bedöma baseline- och stressdoser av glukokortikoider som kan behöva justeras när behandling med tillväxthormon initieras.

Andra försiktighetsåtgärder

Detta läkemedel är inte avsett för behandling av patienter med tillväxtsvikt på grund av Prader-Willis syndrom om de inte också har fått diagnosen GHD. Det finns rapporter om sömnapné och plötslig död efter initiering av behandling med tillväxthormon hos patienter med Prader-Willis syndrom som hade en eller flera av följande riskfaktorer: kraftig fetma, anamnes på övre luftvägsobstruktion eller sömnapné eller oidentifierad andningsinfektion.

Efter oavsiktlig intramuskulär injektion kan hypoglykemi förekomma.

Pediatriiska patienter med endokrina sjukdomar, t.ex. GHD, kan utveckla epifysglidning oftare. Alla barn som börjar halta under behandlingen med tillväxthormon ska utvärderas.

Den rekommenderade veckodosen hos barn (dvs. 0,5 mg/kg/vecka) ska inte överskridas eftersom det finns begränsad erfarenhet med högre doser i den här patientgruppen.

Leukemi

Leukemi har rapporterats hos ett fåtal patienter med GHD, av vilka några har behandlats med somatropin. Det finns dock inga tecken på att leukemiincidensen är högre hos mottagare av tillväxthormon utan predisponerande faktorer.

Skolios

Progression av skolios kan förekomma hos patienter med snabb tillväxt. Eftersom somatropin ökar tillväxthastigheten ska patienter med en anamnes på skolios som får behandling med somatropin kontrolleras för progression av skolios. Somatropin har inte visat sig öka incidensen eller svårighetsgraden av skolios.

Antikroppar

En del patienter utvecklar antikroppar mot detta läkemedel. Somatropin Biopartners har lett till att antikroppar bildas hos cirka 33 % av de pediatrika patienterna. Bindningsaktiviteten hos dessa antikroppar har varit låg och inga kliniska konsekvenser har förknippats med deras bildande. Test för antikroppar mot somatropin kan övervägas hos patienter med annars oförklarlig brist på tillväxtsvar.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället, mest svullnad vid injektionsstället, rapporterades hos cirka 43 % av de pediatrika patienterna. Få patienter avbröt behandling på grund av reaktioner vid injektionsstället, se avsnitt 4.8.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kraftig glukokortikoidbehandling hämmar den tillväxtfrämjande effekten av hGH. Dosen ska justeras noggrant hos patienter som får samtidig glukokortikoidbehandling för att förhindra en hämmande effekt på tillväxten.

Tillväxthormon ökar omvandlingen av tyroxin (T4) till trijodtyronin (T3) utanför sköldkörteln och kan demaskera central hypotyreos. Ersättningsbehandling med tyroxin kan därför behöva initieras eller justeras.

Tillväxthormon minskar omvandlingen av kortison till kortisol och kan demaskera tidigare oupptäckt central hypoadrenalism eller innebära att låga glukokortikoidersättningsdoser blir ineffektiva.

Patienter som tar insulin för diabetes mellitus ska kontrolleras noggrant vid behandling med somatropin. Eftersom hGH kan inducera insulinresistens kan insulindosen behöva justeras.

Administrering av somatropin kan öka clearance av föreningar som är kända för att metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymer. Clearance av föreningar som metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (t.ex. könshormoner, kortikosteroider, antiepileptika och cyklosporin) kan vara förhöjda vilket leder till lägre plasmanivåer av dessa föreningar. Den kliniska signifikansen av detta är okänd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Somatropin Biopartners rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av detta läkemedel i gravida kvinnor. Mycket begränsade data om exponeringen för andra somatropinpreparationer under tidig graviditet indikerade inte ett negativt graviditetsresultat. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Under normal graviditet sjunker nivåerna av tillväxthormon från hypofysen markant efter 20 veckors graviditet och ersätts nästan helt av tillväxthormon från moderkakan vid vecka 30. Med tanke på detta är det inte troligt att fortsatt ersättningsbehandling med somatropin är nödvändig hos gravida kvinnor med tillväxthormonbrist i tredje trimestern. Somatropin Biopartners rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Inga kliniska studier har utförts med Somatropin Biopartners i ammande kvinnor. Det är okänt om somatropin/metaboliter utsöndras i bröstmjolk, men absorption av intakt protein från mag-tarmkanalen hos barnet är inte trolig. Försiktighet ska iakttas när detta läkemedel administreras till ammande kvinnor.

Fertilitet

Djurstudier med andra somatropinformuleringar har visat biverkningar men tillgängliga icke-kliniska data betraktas som otillräckliga för att dra säkra slutsatser om användning till människa (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Somatropin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Kliniska studier omfattade cirka 530 patienter behandlade med Somatropin Biopartners. När biverkningar uppkom tenderade de att vara övergående och svårighetsgraden var i allmänhet lätt till måttlig. Säkerhetsprofilen för Somatropin Biopartners överensstämmer generellt med den väl kända säkerhetsprofilen för dagliga behandlingar med tillväxthormon. De vanligaste rapporterade biverkningarna var reaktioner vid injektionsstället, perifert ödem, huvudvärk, myalgi, artralgi, parestesi, hypotyreoos och minskning av fritt tyroxin.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har observerats vid behandling med Somatropin Biopartners i en 12 månader lång kontrollerad jämförande klinisk studie med 178 behandlingsnaiva barn med tillväxtsvikt på grund av otillräcklig utsöndring av endogent tillväxthormon och i en dosresultatstudie. Ytterligare rapporter baserade på publicerad information för dagliga behandlingar med tillväxthormon anges med asterisk. De biverkningsfrekvenser som anges nedan definieras enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Immunsystemet

Mycket vanliga: Bildande av antikroppar mot tillväxthormon (33 %), se avsnittet ”Beskrivning av utvalda biverkningar, under ”Immunogenicitet”

Endokrina systemet

Vanliga: Hyperkortikoidism (7,7 %), hypotyreos (2,2 %), binjurebarkbrist (3,3 %), hypotyreos sekundär till THS-brist (2,6 %) minskning av fritt tyroxin (4,4 %), ökning av TSH i blodet (2,2 %)

Metabolism och nutrition

Vanliga: Lätt hyperglykemi*

Ingen känd frekvens: Insulinresistens*

Psykiska störningar

Mycket sällsynta: Sömnlöshet*

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk (4,4 %), letargi (1,1 %), yrsel (2,6 %)

Sällsynta: Parestesi*

Blodkärl

Sällsynta: Hypertension*

Magtarmkanalen

Vanliga: Kräkningar (1,1 %), buksmärtor (1,1 %)

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: pigmenteringsrubbing (1,1 %)

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: Artralgi (1,1 %), smärta i extremiteter (5,1 %)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket sällsynt: Gynekomasti*

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Svullnad vid injektionsstället (30,8 %)

Vanliga: Smärta vid injektionsstället (9,9 %), missfärgning vid injektionsstället (8,8 %), erytem vid injektionsstället (7,7 %), knölar vid injektionsstället (4,4 %), reaktion vid injektionsstället (1,1 %), värme vid injektionsstället (1,1 %), pyrexia (2,6 %), perifert ödem, ödem (lokalt och generaliserat)

Undersökningar

Vanliga: Minskning av blodkortisol (2,2 %)

Beskrivning av valda biverkningar

Reaktioner vid injektionsstället

Den vanligaste rapporterade biverkningen hos barn var reaktioner vid injektionsstället och de flesta av dessa var lätta till måttliga i intensitet. Få patienter avbröt behandlingen på grund av reaktioner vid injektionsstället.

Immunogenicitet

I den pivotala pediatrika studien observerade antikroppssvar mot somatropin vid två eller flera besök i rad hos 33 % av patienterna. Ingen effekt på säkerhet eller effekt observerades. Det är inte troligt att antikroppssvaret på behandling med Somatropin Biopartners har klinisk relevans.

Med tanke på antikroppar mot värdcellproteiner, sågs liten mängd antikroppstiter mot S. cerevisiae-protein, liknande nivåerna hos den normala obehandlade populationen, hos vissa patienter behandlade med detta läkemedel. Bildandet av sådana antikroppar med låg bindningsaktivitet är troligen inte kliniskt relevant.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Akut överdosering kan initialt leda till hypoglykemi och därefter till hyperglykemi. På grund av depotegenskaperna hos detta läkemedel kan maximala nivåer av tillväxthormon förväntas cirka 15 timmar efter injektionen, se avsnitt 5.2. Långvarig överdosering kan leda till tecken och symtom på gigantism och/eller akromegali som överensstämmer med de kända effekterna av överskott av hGH.

Behandlingen är symtomatisk och stödjande. Det finns ingen antidot mot överdosering av somatropin. Sköldkörtelfunktionen bör kontrolleras efter en överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofys- och hypotalamushormoner samt analoger, somatropin och agonister, ATC-kod: H01AC01

Somatropinet i detta läkemedel är ett polypeptidhormon som framställs med rekombinant DNA-teknik. Det har 191 aminosyrarester och en molekylvikt på 22 125 dalton. Den aktiva substansens aminosyrasekvens är identisk med den hos hGH som insöndras i hypofysen. Somatropinet i detta läkemedel syntetiseras i jästsvamp (*Saccharomyces cerevisiae*).

Verkningsmekanism

Somatropin har samma biologiska effekter som hGH som insöndras i hypofysen.

Somatropins mest framträdande effekt hos barn är att det stimulerar de långa benens tillväxtplattor. Dessutom främjar det cellulär proteinsyntes och kväveretention.

Farmakodynamisk effekt

Somatropin stimulerar lipidmetabolismen; det höjer plasmahalten av fettsyror och HDL-kolesterol och sänker den totala kolesterolhalten i plasma.

Somatropinbehandling har en gynnsam effekt på kroppssammansättningen hos patienter med GHD genom att fettlagren minskar och den fettfria kroppsmassan ökar. Långvarig behandling av patienter med tillväxthormonbrist ökar bentätheten.

Somatropin kan framkalla insulinresistens. Stora doser av somatropin kan leda till nedsatt glukostolerans.

Klinisk effekt och säkerhet

I en fas III randomiserad, multicenterstudie med parallella grupper randomiserades 178 barn mellan 3 och 12 år med organisk och idiopatisk GHD till antingen Somatropin Biopartners en gång i veckan (0,5 mg/kg/vecka) eller rekombinant hGH (0,03 mg/kg/dag) dagligen i 12 månader. Resultaten visade att Somatropin Biopartners som administrerades en gång i veckan inte var sämre än rekombinant hGH som administrerades dagligen avseende det primära effektmåttet längdtillväxthastighet efter 12 månader. Liknande resultat uppnåddes för alla övriga parametrar inklusive längd-SDS (standardavvikelsepoäng), benmognad, IGF-I och IGF BP-3. Hos barn som får Somatropin

Biopartners observerades en högre incidens av (icke allvarliga) reaktioner vid injektionsstället och en högre frekvens av bildandet av (icke neutraliserande) antikroppar mot somatropin jämfört med hos barn med daglig administrering rekombinant tillväxthormon (se avsnitt 4.4 och 4.8).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter upprepad subkutan administrering varje vecka av en genomsnittlig dos på 0,5 mg/kg somatropin depotsuspension till prepubertala barn med GHD var C_{max} och t_{max} av humant tillväxthormon (hGH) i plasma cirka 60,7 ng/ml respektive 12,0 timmar. I allmänhet ökade t_{max} och AUC ungefär proportionellt med dosen över ett dosintervall på 0,2 till 0,7 mg/kg hos prepubertala barn med GHD. Den tydliga terminala halveringstiden var cirka 7,4 timmar hos barn, vilket troligen speglar långsam absorption från injektionsstället.

Efter administrering av Somatropin Biopartners sågs t_{max} senare och halveringstiden var längre än när läkemedel med omedelbar frisättning tidigare hade administrerats en gång dagligen till samma patienter. Detta speglar den långsammare och mer förlängda frisättningen av hGH från injektionsstället för Somatropin Biopartners.

Distribution

Ingen ackumulering av hGH efter flera doser av detta läkemedel har observerats.

Metabolism/eliminering

Metabolismen av hGH omfattar klassisk proteinkatabolism i både lever och njurar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-klinisk farmakokinetik- och farmakodynamikstudier på hundar och unga apor visade att Somatropin Biopartners frisatte rekombinant hGH under en förlängd period och ökade serum-IGF-I under en längre period på upp till 5-6 dagar.

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Djurstudier med detta läkemedel är inte tillräckliga för att till fullo bedöma reproduktionseffekternas potential. Studier av reproduktionseffekter utförda med somatropin visade inga tecken på en ökad risk för biverkningar för embryot eller fostret. Doser som överskred humana terapeutiska doser har visat biverkningar på reproduktionsfunktion hos han- och honråttor och hanhundar, eventuellt genom rubbning av hormonreglering. Hos kaniner och apor sågs inga biverkningar.

Långvariga karcinogenicitetsstudier med Somatropin Biopartners har inte utförts. Det finns inga specifika studier avseende lokal tolerans hos djur efter subkutan injektion, men data från allmäntoxicitetsstudier visade svullnad och inflammatoriska infiltrat vid injektionsstället.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Natriumhyaluronat

Äggfosfolipider

Natriumdivätefosfat, vattenfri

Dinatriumfosfat, vattenfri

Vätska:
Medellånga triglycerider

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter rekonstitution: ur mikrobiologisk synpunkt måste produkten användas omedelbart efter suspension.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2-8 °C). Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstitution finns i avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver: Injektionsflaska (typ I-glas) försluten med en gummipropp (butyl) och ett grönt snäpplock (aluminium och plast).

Vätska: Injektionsflaska (typ I-glas) försluten med en gummipropp (butyl) och ett snäpplock (aluminium och plast).

Varje injektionsflaska med pulver innehåller 20 mg somatropin och varje injektionsflaska med vätska innehåller 1,5 ml vätska.

Förpackningsstorlekar:

1 injektionsflaska med pulver och 1 injektionsflaska med vätska.

4 injektionsflaskor med pulver och 4 injektionsflaskor med vätska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekonstitution

Somatropin Biopartners 20 mg ska rekonstitueras i 1,2 ml vätska.

Suspensionen ska vara slät och vit.

Injektionsflaskan om 20 mg innehåller en överfyllnad av somatropin pulver så att upp till 20 mg (1 ml suspension) somatropin kan dras upp vid rekonstitueringen.

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Rekonstitution och spädning ska utföras med aseptiska tekniker för att garantera sterilitet hos den beredda suspensionen. Injektionsflaskan med vätska ska värmas upp till rumstemperatur och injektionsflaskan med pulver ska knackas och skakas för att säkerställa att pulvret rör sig fritt. Efter borttagande av skyddslocken högst upp på båda injektionsflaskorna ska gummiproppen rengöras med en alkoholtork. En 1 ml graderad spruta med en nål med storleken 19 Gauge eller bredare ska användas för att dra upp vätskan från injektionsflaskan. Sprutan ska fyllas med en volym luft som motsvarar den volym vätska som krävs för injektionen och luften injiceras i flaskan med vätska för att göra det lättare att dra upp vätskan. Injektionsflaskan ska vändas upp och ned, med sprutan i och nålspetsen ska placeras i vätskan. Knacka försiktigt på sprutan för att ta bort alla luftbubblor. Tryck

försiktigt upp kolven, tills alla bubblor är borta från sprutan och nålen. Sprutan ska fyllas med rätt volym injektionsvätska enligt listan ovan och sprutans nål ska därefter dras tillbaka från injektionsflaskan. Eventuell kvarvarande vätska ska inte användas för en andra preparation.

Håll nålen mot väggen på injektionsflaskans insida och injicera hela innehållet i sprutan i injektionsflaskan med pulver. Utan att vidröra gummiproppen ska injektionsflaskan snurras kraftigt tills allt innehåll är helt blandat. Detta tar vanligtvis cirka 60 sekunder men kan ta upp till 90 sekunder. Snurrandet ska bara avstanna när suspensionen är slät, vit och allt pulver i botten är upplöst. Efter rekonstitution ska läkemedlet användas omedelbart innan suspensionen sätter sig. Om den inte används omedelbart måste suspensionen rekonstitueras igen genom att den snurras omedelbart före injektionen. Rätt volym ska dras upp i en steril spruta i en steril nål med storleken 26 Gauge: Injektionsflaskan ska vändas upp och ned, med sprutan i, och nålspetsen ska placeras i suspensionen som därefter dras upp långsamt. Knacka försiktigt på sprutan för att ta bort små luftbubblor. Pulvret ska vara homogent suspenderat i injektionshjälpmedlet före administrering. Håll sprutan upprätt och tryck försiktigt på kolven tills en liten droppe suspension ses vid nålspetsen. Injektionsstället ska rengöras med en alkoholtork och suspensionen ska injiceras under 5 sekunder.

Detaljerad information om hur detta läkemedel injiceras finns i avsnitt 3 i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 05 augusti 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN
(SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE
SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings-sats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG SOMATROPIN BIOPARTNERS 2 MG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Somatropin Biopartners 2 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension
somatropin
För vuxna

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver ger 2 mg somatropin (6 IE). Efter rekonstitution innehåller 0,2 ml suspension 2 mg (10 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver: natriumhyaluronat, äggfosfolipider, vattenfri natriumdivätefosfat, vattenfri dinatriumfosfat.
Vätska: medellånga triglycerider.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

4 injektionsflaskor med 2 mg pulver
4 injektionsflaskor med 1,5 ml vätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

En gång i veckan
Läs bipacksedeln före användning
Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.
Används omedelbart efter rekonstitution.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/849/001 4 injektionsflaskor med pulver och 4 injektionsflaskor med vätska

13. TILLVERKNINGSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Somatropin Biopartners 2 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA MED PULVER 2 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Somatropin Biopartners 2 mg pulver till injektionsvätska, depotsuspension
somatropin
SC
För vuxna

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. TILLVERKNINGSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCK I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2 mg (6 IE)

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG SOMATROPIN BIOPARTNERS 4 MG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Somatropin Biopartners 4 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension
somatropin
För vuxna

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver ger 4 mg somatropin (12 IE). Efter rekonstitution innehåller 0,4 ml suspension 4 mg (10 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver: natriumhyaluronat, äggfosfolipider, vattenfri natriumdivätefosfat, vattenfri dinatriumfosfat.
Vätska: medellånga triglycerider.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension
4 injektionsflaskor med 4 mg pulver
4 injektionsflaskor med 1,5 ml vätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

En gång i veckan
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOF SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.
Används omedelbart efter rekonstitution.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/849/002 4 injektionsflaskor med pulver och 4 injektionsflaskor med vätska

13. TILLVERKNINGSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Somatropin Biopartners 4 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA MED PULVER 4 MG
--

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG
--

Somatropin Biopartners 4 mg pulver till injektionsvätska, depotsuspension
somatropin
SC
För vuxna

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. TILLVERKNINGSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCK I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

4 mg (12 IE)

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG SOMATROPIN BIOPARTNERS 7 MG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Somatropin Biopartners 7 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension
somatropin
För vuxna

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver ger 7 mg somatropin (21 IE). Efter rekonstitution innehåller 0,7 ml suspension 7 mg (10 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver: natriumhyaluronat, äggfosfolipider, vattenfri natriumdivätefosfat, vattenfri dinatriumfosfat.
Vätska: medellånga triglycerider.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension
4 injektionsflaskor med 7 mg pulver
4 injektionsflaskor med 1,5 ml vätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

En gång i veckan
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.
Används omedelbart efter rekonstitution.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/849/003 4 injektionsflaskor med pulver och 4 injektionsflaskor med vätska

13. TILLVERKNINGSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Somatropin Biopartners 7 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA MED PULVER 7 MG
--

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG
--

Somatropin Biopartners 7 mg pulver till injektionsvätska, depotsuspension
somatropin
SC
För vuxna

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. TILLVERKNINGSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCK I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

7 mg (21 IE)

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG SOMATROPIN BIOPARTNERS 10 MG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Somatropin Biopartners 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension
somatropin
För barn och ungdomar (2 till 18 år)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver ger 10 mg somatropin (30 IE). Efter rekonstitution innehåller 0,5 ml suspension 10 mg (20 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver: natriumhyaluronat, äggfosfolipider, vattenfri natriumdivätefosfat, vattenfri dinatriumfosfat.
Vätska: medellånga triglycerider.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension
1 injektionsflaska med 10 mg pulver
1 injektionsflaska med 1,5 ml vätska
4 injektionsflaskor med 10 mg pulver
4 injektionsflaskor med 1,5 ml vätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

En gång i veckan
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.
Används omedelbart efter rekonstitution.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/849/004 1 injektionsflaska med pulver och 1 injektionsflaska med vätska
EU/1/13/849/005 4 injektionsflaskor med pulver och 4 injektionsflaskor med vätska

13. TILLVERKNINGSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Somatropin Biopartners 10 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA MED PULVER 10 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Somatropin Biopartners 10 mg pulver till injektionsvätska, depotsuspension
somatropin
SC
För barn och ungdomar (2 till 18 år)

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. TILLVERKNINGSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCK I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 mg (30 IE)

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG SOMATROPIN BIOPARTNERS 20 MG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Somatropin Biopartners 20 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension
somatropin
För barn och ungdomar (2 till 18 år)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver ger 20 mg somatropin (60 IE). Efter rekonstitution innehåller 1 ml suspension 20 mg (20 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver: natriumhyaluronat, äggfosfolipider, vattenfri natriumdivätefosfat, vattenfri dinatriumfosfat.
Vätska: medellånga triglycerider.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension
20 mg pulver i en injektionsflaska och 1,5 ml vätska i en injektionsflaska
1 injektionsflaska med 20 mg pulver
1 injektionsflaska med 1,5 ml vätska
4 injektionsflaskor med 20 mg pulver
4 injektionsflaskor med 1,5 ml vätska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

En gång i veckan
Läs bipacksedeln före användning.
Subkutan användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.
Används omedelbart efter rekonstitution.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/849/006 1 injektionsflaska med pulver och 1 injektionsflaska med vätska
EU/1/13/849/007 4 injektionsflaskor med pulver och 4 injektionsflaskor med vätska

13. TILLVERKNINGSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Somatropin Biopartners 20 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA MED PULVER 20 MG

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG
--

Somatropin Biopartners 20 mg pulver till injektionsvätska, depotsuspension
somatropin
SC
För barn och ungdomar (2 till 18 år)

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. TILLVERKNINGSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCK I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

20 mg (60 IE)

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA MED VÄTSKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vätska för Somatropin Biopartners

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

4. TILLVERKNINGSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCK I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1,5 ml medellånga triglycerider

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Somatropin Biopartners 2 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension
Somatropin Biopartners 4 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension
Somatropin Biopartners 7 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

För vuxna

somatropin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Somatropin Biopartners är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Somatropin Biopartners
3. Hur du använder Somatropin Biopartners
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Somatropin Biopartners ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Somatropin Biopartners är och vad det används för

Somatropin Biopartners innehåller humant tillväxthormon som även kallas somatropin. Tillväxthormon reglerar cellernas tillväxt och utveckling.

Detta läkemedel används för att behandla vuxna med brist på tillväxthormon som

- hade en tillväxthormonbrist redan som barn eller som
- inte har tillräckligt med tillväxthormon när de är vuxna.

2. Vad du behöver veta innan du använder Somatropin Biopartners

Använd inte Somatropin Biopartners

- om du är allergisk mot somatropin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har cancer.
Tala om för läkaren om du har en aktiv tumör (cancer). Tumörerna måste vara inaktiva och cancerbehandlingen avslutad innan du får börja din behandling med tillväxthormon. Läkaren avslutar behandlingen med detta läkemedel om det finns tecken på cancerväxt.
- om du är sjuk på grund av en allvarlig hjärt- eller magoperation.

- om du behandlas för mer än en skada efter en allvarlig olycka.
- om du drabbas av plötsliga allvarliga andningsproblem.

Varningar och försiktighet

Tala med läkaren innan du använder Somatropin Biopartners om du:

- är en vuxen som har behandlats med tillväxthormon i barndomen:
Läkaren kommer att undersöka om du har tillväxthormonbrist innan behandlingen börjar om/fortsätter.
- har en ärftlig sjukdom som kallas Prader-Willis syndrom:
Du ska inte behandlas med detta läkemedel om du inte också har en tillväxthormonbrist.
- har haft en tumör:
Läkaren kommer att undersöka dig ofta för att säkerställa att tumören inte har kommit tillbaka.
- har symtom som svår och återkommande huvudvärk, synförändringar, illamående och/eller kräkningar som kan bero på ett ökat tryck i skallen under behandling med tillväxthormon.
- har en organisk tillväxthormonbrist (brist på tillväxthormon på grund av skada på hypofysen eller den del av hjärnan som kallas hypotalamus) eller minskad utsöndring av hypofyshormoner:
Läkaren kontrollerar nivåerna av binjurebarkhormoner (glukokortikoider) som kan behöva justeras när behandlingen med tillväxthormon börjar.

Kontroll under behandling

- Läkaren kan kontrollera nivån av socker i urin eller blod eftersom det kan påverkas av detta läkemedel.
- Du måste regelbundet testa sköldkörtelfunktionen eftersom detta läkemedel kan påverka mängden sköldkörtelhormon i blodet.
Om sköldkörteln inte fungerar som den ska, kanske inte detta läkemedel fungerar så bra som det ska.

Barn och ungdomar

Vid behandling av barn och ungdomar mellan 2 och 18 år ska injektionsflaskor med 10 mg och 20 mg somatropin användas.

Andra läkemedel och Somatropin Biopartners

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Tala särskilt om för läkaren om du tar eller nyligen har tagit några av följande läkemedel. Läkaren kan behöva justera dosen av Somatropin Biopartners eller andra läkemedel:

- kortikosteroider, t.ex. kortison eller prednisolon: läkemedel för att minska inflammation eller aktivitet i immunsystemet, för att förhindra avstötning av organtransplantat eller för att behandla astma
- tyroxin: ett läkemedel för att behandla sköldkörtelfunktion
- insulin: ett läkemedel för att minska blodsockernivåerna.
Läkaren kontrollerar dig noggrant under behandlingen eftersom effekten av insulin kan vara nedsatt
- östrogen som tas oralt eller andra könshormoner
- läkemedel för att behandla epilepsi
- cyklosporin: ett läkemedel för att hämma immunsystemet

Graviditet och amning

Du ska inte använda Somatropin Biopartners om du är gravid eller försöker skaffa barn. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det är inte känt om detta läkemedel går över i bröstmjolk. Om du ammar ska du bara använda detta läkemedel om läkaren säger att det är absolut nödvändigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Somatropin Biopartners har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Viktig information om några innehållsämnen i Somatropin Biopartners

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Somatropin Biopartners

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Detta läkemedel injiceras en gång i veckan.

Dosen beräknas av läkaren enligt beskrivningen nedan. Individuella doser kan variera och läkaren ordinerar alltid den minsta effektiva dosen baserat på dina specifika behov.

Dosen ska kontrolleras var 6:e månad av läkaren.

Den rekommenderade startdosen är 2 mg somatropin som injiceras en gång i veckan. Till kvinnor som tar orala östrogener är startdosen vanligtvis 3 mg som injiceras en gång i veckan.

Läkaren kan besluta att du ska få en lägre startdos. Vid behov kan läkaren successivt öka dosen enligt ditt individuella svar på behandlingen och dina blodnivåer av en tillväxtfaktor som kallas IGF-I. Blodnivåerna av IGF-I kräver regelbunden kontroll så att de kan bibehållas inom de värden som är normala för din ålder och ditt kön.

Dosminskningar kan bli nödvändiga:

- hos patienter över 60 år
- hos patienter som utvecklar långvarig vävnadssvullnad till följd av vätska i kroppen eller som upplever en onormal känsla, t.ex. stickningar, krypningar och klåda
- för att förhindra karpaltunnelsyndrom, som innebär att den nerv som går genom handleden (mediannerven) kläms vilket leder till domning och smärta i handen
- efter användning av läkemedlet under en längre period, framför allt hos män.

Se även de justeringar som krävs och som beskrivs i avsnitt 2 "Andra läkemedel och Somatropin Biopartners".

Administreringsätt

Efter att pulvret är jämnt blandat med den medföljande vätskan injiceras läkemedlet under huden. Det betyder att suspensionen, efter beredning, injiceras med en kort nål i hudens fettvävnad. Efter injektionen utsöndras tillväxthormonet långsamt i kroppen under en period om cirka en vecka.

Injektionerna ska alltid ges samma veckodag och vid samma tidpunkt på dagen eftersom den då är

lättare att komma ihåg.

Om du injicerar läkemedlet själv får du lära dig hur du ska förbereda och ge injektionen. Injicera inte läkemedlet själv om du inte har fått utbildning och förstår hur du ska göra.

Injicera läkemedlet enligt läkarens anvisningar. Läkaren talar också om vilken dos du ska använda och hur du injicerar dosen med de injektionsflaskor du har ordinerats. Fettvävnaden under huden kan minska vid injektionsstället vid upprepad administrering på samma ställe. Undvik detta genom att alltid byta injektionsställe mellan injektionerna. Detta ger huden och området under huden tid att återhämta sig från en injektion innan en ny ges på samma ställe.

Oavsiktlig injektion av detta läkemedel i muskeln istället för under huden kan leda till att blodsockernivåerna blir för låga. Kontakta läkaren om detta händer.

Information om självinjektion med Somatropin Biopartners

Följ steg-för-steg-anvisningarna noggrant.

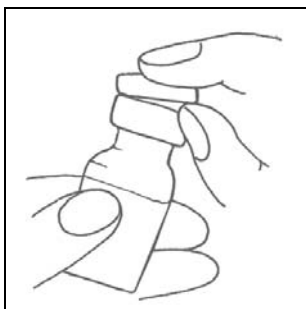
Ta fram följande föremål innan du börjar:

- medföljer i förpackningen
 - Somatropin Biopartners injektionsflaska som innehåller den aktiva substansen
 - Somatropin Biopartners injektionsflaska som innehåller 1,5 ml vätska till injektionsvätska, suspension
- medföljer inte i förpackningen
 - en steril spruta med en nål i storleken 19 Gauge (19G) eller bredare för att dra upp vätskan
 - en steril injektionsspruta med en nål i storleken 26 Gauge (26G) för injektionen
 - alkoholtorkar
 - torr gasväv eller bomullskompresser
 - ett plåster
 - låda för kassering av använda sprutor och nålar

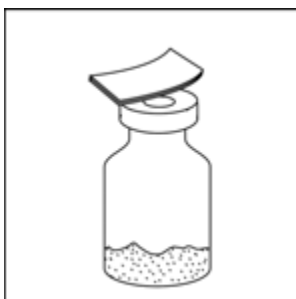
Förbereda suspensionen

1. Ta ut kartongen från kylskåpet. Tvätta händerna ordentligt med tvål och vatten och torka dem med en ren handduk innan du förbereder injektionen. Detta hjälper till att förhindra infektion.
2. Värm injektionsflaskan med vätska till rumstemperatur genom att rulla den försiktigt mellan händerna. Knacka på och skaka injektionsflaska med pulver för att kontrollera att pulvret rör sig fritt.

3. Ta bort skyddslocket högst upp på injektionsflaskorna enligt figur 3a. Rengör gummiproppen på båda injektionsflaskorna med en alkoholtork (figur 3b).



figur 3a

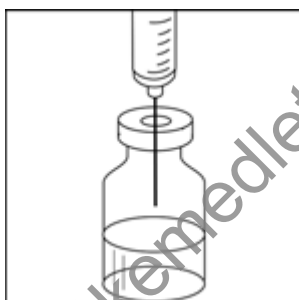


figur 3b

4. Använd en 1 ml graderad spruta med en nål i storleken 19G eller bredare för att dra upp vätskan från injektionsflaskan. Ta bort nålskyddet och fyll sprutan med en volym luft som motsvarar den volym vätska som krävs för injektionen. Detta gör det lättare att dra upp vätskan:

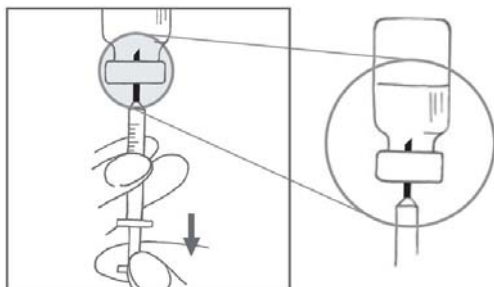
- 0,4 ml i en 1 ml graderad spruta för Somatropin Biopartners 2 mg
- 0,6 ml i en 1 ml graderad spruta för Somatropin Biopartners 4 mg
- 0,9 ml i en 1 ml graderad spruta för Somatropin Biopartners 7 mg

För in nålen genom mitten på gummiproppen på injektionsflaskan med vätska och injicera all luft i injektionsflaskan.



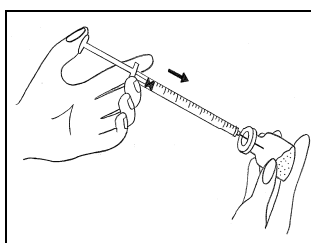
figur 4

5. Vänd injektionsflaskan upp och ned, med sprutan inuti och placera spetsen på nålen i vätskan enligt figur 5. Dra långsamt upp den volym vätska som krävs. Ta bort alla bubblor genom att försiktigt knacka på sprutan. Tryck försiktigt upp kolven, tills alla bubblor är borta från sprutan och nålen. Fortsätt fylla sprutan med rätt volym injektionsvätska, enligt beskrivningen i texten till figur 4 ovan. Dra ut sprutnålen från injektionsflaskan. Använd inte den kvarvarande vätskan vätska en gång till!



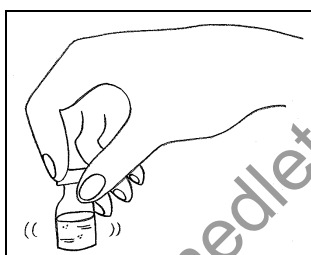
figur 5

6. Injicera hela innehållet i sprutan i injektionsflaskan med pulver genom att hålla sprutan med injektionsflaskans vägg. Dra ut sprutan och kasta den.



figur 6

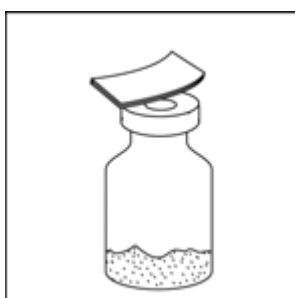
7. Snurra injektionsflaskan kraftigt utan att vidröra gummiproppen högst upp med fingrarna tills innehållet är helt blandat. Detta tar vanligtvis cirka 60 sekunder men kan ta upp till 90 sekunder. Snurrandet ska bara avstanna när suspensionen är slät, vit och allt pulver i botten är upplöst. Används omedelbart eftersom suspension kan sätta sig om den får stå. Använd inte detta läkemedel om du märker att det inte går att blanda ordentligt.



figur 7

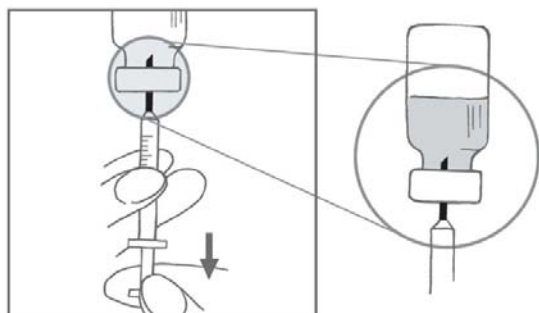
Dra upp suspensionen

8. Rengör gummiproppen igen med en oanvänd alkoholtork. Ta en ny spruta med en nål med storleken 26G. Ta bort nålskyddet. För in nålen rakt genom mitten på injektionsflaskans gummipropp till suspensionen.



figur 8

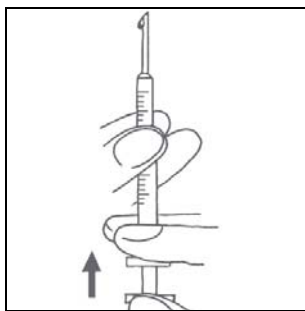
9. Vänd injektionsflaskan upp och ned, med sprutan inuti och placera spetsen på nålen i suspensionen enligt figur 9. Dra långsamt upp suspensionen. Det går långsamt att fylla sprutan eftersom blandningen är tjock. Om flödet avstannar eller om det bildas bubblor, knacka försiktigt på sprutan med fingrarna. Tryck lätt på kolven för att ta bort bubblorna. Fortsätt därefter fylla sprutan med rätt volym av suspensionen enligt läkarens anvisningar. Dra ut sprutan från injektionsflaskan.



figur 9

Injicera suspensionen

10. Knacka försiktigt på sprutan för att ta bort små luftbubblor. Håll sprutan upprätt. Tryck försiktigt på kolven tills du ser en liten droppe suspension högst upp i nålens ände.



figur
10

11. Rengör injektionsstället med en oanvänd alkoholtork. Vidrör inte nålen och låt den inte komma i kontakt med någon annan yta före injektionen.
12. Nyp försiktigt ihop den rengjorda huden så att ett hudveck bildas. Håll hudvecket mellan tummen och pekfingeret under hela injektionen. Håll sprutan stadigt i fingergreppet. För in hela nålens längd i hudvecket i rätt vinkel (90 grader) enligt figur 12.



figur 12

13. Injicera suspensionen under 5 sekunder genom att försiktigt trycka på kolven tills sprutan är tom. Släpp långsamt huden under injektionen. Efter injektionen, vänta några sekunder och dra därefter snabbt tillbaka nålen med kolven nedtryckt. Tryck lätt på injektionsstället med torr gasväv eller en bomullskompress. Om du ser blod, tryck ytterligare några sekunder till. Sätt ett plåster på injektionsstället.

Suspensionen ska användas omedelbart och är bara avsedd för engångsbruk. Eventuell

suspension som är kvar efter injektionen ska kasseras.

14. Kassera alla använda injektionsnålar och sprutor efter engångsbruk på ett säkert sätt.

Om du har använt för stor mängd av Somatropin Biopartners

Om du har använt för stor mängd av Somatropin Biopartners, kontakta läkaren.

Om du har använt för stor mängd av detta läkemedel kan blodsockret till en början sjunka eller bli för lågt. Därefter kan det stiga och bli för högt. Långvarig överdosering kan leda till en onormal tillväxt av öron, näsa, läppar, tunga eller kindben.

Om du har glömt att använda Somatropin Biopartners

Detta läkemedel används en gång i veckan. Det är viktigt att du använder varje dos vid den planerade tidpunkten. Om du glömmer en dos, kontakta läkaren som hjälper dig att ta fram ett nytt doseringsschema. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Somatropin Biopartners

Rådfråga läkare innan du slutar med behandlingen. Om du avbryter behandlingen med läkemedlet eller slutar med det för tidigt kan det påverka behandlingsframgången.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar som rapporterades som vanliga hos vuxna (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer) var vävnadssvullnad till följd av vätska i kroppen (vätskeretention), lätt ökning av blodsockret och huvudvärk. Biverkningarna var i allmänhet övergående och lätta till måttliga.

Utveckling av nya tumörer eller återkomst av tidigare tumörer har rapporterats vid behandling med tillväxthormoner. Det är inte känt hur ofta detta kan inträffa, men om du misstänker detta, kontakta läkaren eftersom behandlingen kan behöva avbrytas.

Biverkningar kan förekomma med följande frekvenser:

Vanliga, kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- virusinfektion som kallas Herpes simplex
- hudflik (en typ av ofarlig hudväxt)
- trötthet
- svaghet, sjukdomskänsla
- ansiktssvullnad
- törst
- smärta, bröstsmärta, smärta vid injektionsstället
- smärta i ryggen, armarna, benen, axlarna, skelettet, lederna
- sömnlöshet
- minskad känsel, domning och stickning i fingrar och handflata på grund av att en nerv vid handleden är i kläm (karpaltunnelsyndrom)
- yrsel, sömnighet
- muskel- eller skelettstelhet, svaghet i musklerna, muskelsmärta, tyngdkänsla
- inflammation i senorna, ledsvullnad, ledinflammation
- rodnad i ögonen, nedsatt syn, vertigo (en känsla av yrsel eller snurrande känsla)
- ökad eller oregelbunden hjärtfrekvens

- högt blodtryck
- näsblödning
- illamående
- ökning av bilirubin, en substans som produceras i levern
- inflammation i gallblåsan
- akne, ökad svettning, hudutslag
- allergiska hudreaktioner som rodnad, irritation, klåda
- blod i urinen
- smärta i bröstvårta
- nedsatt funktion i binjurebarken (som kan visa sig som trötthet)
- nedsatt funktion i sköldkörteln
- ökning av fettnivåer i blodet
- viktökning
- utveckling av ämnen (antikroppar) i blodet som kan binda till tillväxthormon
- förändringar av blodprovresultat, t.ex. förändring av antalet vita blodkroppar eller ökning av insulin, socker, natrium eller särskilda fettsubstanser i blodet
- förändringar av resultat på levertester
- en typ av benign hjärntumör som kallas kraniofaryngiom

Mindre vanliga, kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- förstoring av manliga bröst

Sällsynta, kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer

- symptom på ökat tryck i skallen, t.ex. svår och återkommande huvudvärk, synförändringar, illamående och/eller kräkningar

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- ett nedsatt insulinsvar (insulinresistens)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Somatropin Biopartners ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen och etiketten efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaring av oöppnad produkt

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Hållbarhet efter rekonstitution med vätska

Efter beredning måste produkten användas omedelbart

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är somatropin.

- **Somatropin Biopartners 2 mg:** En injektionsflaska med pulver ger 2 mg somatropin, motsvarande 6 IE. Efter beredning innehåller 0,2 ml suspension 2 mg somatropin (10 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 4 mg:** En injektionsflaska med pulver ger 4 mg somatropin, motsvarande 12 IE. Efter beredning innehåller 0,4 ml suspension 4 mg somatropin (10 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 7 mg:** En injektionsflaska med pulver ger 7 mg somatropin, motsvarande 21 IE. Efter beredning innehåller 0,7 ml suspension 7 mg somatropin (10 mg/ml).

Övriga innehållsämnen är natriumhyaluronat, äggfosfolipider, vattenfri natriumdivätefosfat och vattenfri dinatriumfosfat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Somatropin Biopartners är ett pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension. Pulvret är vitt till nästan vitt, vätskan är en klar vätska.

- **Somatropin Biopartners 2 mg:** 2 mg (6 IE) somatropin som pulver i en injektionsflaska av glas med en gummipropp (butyl) och ett gult snäpplock (aluminium och plast) och 1,5 ml vätska (medellånga triglycerider) i en injektionsflaska av glas med en gummipropp (butyl). Förpackningsstorlek om 4 injektionsflaskor med pulver och 4 injektionsflaskor med vätska.
- **Somatropin Biopartners 4 mg:** 4 mg (12 IE) somatropin som pulver i en injektionsflaska av glas med en gummipropp (butyl) och ett rosa snäpplock (aluminium och plast) och 1,5 ml vätska (medellånga triglycerider) i en injektionsflaska av glas med en gummipropp (butyl). Förpackningsstorlek om 4 injektionsflaskor med pulver och 4 injektionsflaskor med vätska.
- **Somatropin Biopartners 7 mg:** 7 mg (21 IE) somatropin som pulver i en injektionsflaska av glas med en gummipropp (butyl) och ett ljusblått snäpplock (aluminium och plast) och 1,5 ml vätska (medellånga triglycerider) i en injektionsflaska av glas med en gummipropp (butyl). Förpackningsstorlek om 4 injektionsflaskor med pulver och 4 injektionsflaskor med vätska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel godkändes senast den:

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Somatropin Biopartners 10 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

Somatropin Biopartners 20 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

För barn och ungdomar mellan 2 och 18 år

somatropin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Somatropin Biopartners är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Somatropin Biopartners
3. Hur du använder Somatropin Biopartners
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Somatropin Biopartners ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Somatropin Biopartners är och vad det används för

Somatropin Biopartners innehåller humant tillväxthormon som även kallas somatropin. Tillväxthormon reglerar cellernas tillväxt och utveckling. När det stimulerar tillväxten av celler i de långa benen i ben och ryggrad leder det till en längdökning.

Detta läkemedel används för att behandla oförmåga att växa normalt (tillväxtbrist) hos barn och ungdomar mellan 2 och 18 år med otillräcklig utsöndring av tillväxthormon. Det är indicerat för långvarig användning till barn och ungdomar.

2. Vad du behöver veta innan du använder Somatropin Biopartners

Använd inte Somatropin Biopartners

- om du är allergisk mot somatropin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har cancer.
Tala om för läkaren om du har en aktiv tumör (cancer). Tumörerna måste vara inaktiva och cancerbehandlingen avslutad innan du får börja din behandling med tillväxthormon. Läkaren avslutar behandlingen med detta läkemedel om det finns tecken på cancerväxt.
- om du är ett barn som redan har slutat växa.

- om du är sjuk på grund av en allvarlig hjärt- eller magoperation.
- om du behandlas för mer än en skada efter en allvarlig olycka.
- om du drabbas av plötsliga allvarliga andningsproblem.

Varningar och försiktighet

Tala med läkaren innan du använder Somatropin Biopartners om du:

- har en ärftlig sjukdom som kallas Prader-Willis syndrom:
Du ska inte behandlas med detta läkemedel om du inte också har en tillväxthormonbrist.
- har haft en tumör:
Läkaren kommer att undersöka dig ofta för att säkerställa att tumören inte har kommit tillbaka.
- har symtom som svår och återkommande huvudvärk, synförändringar, illamående och/eller kräkningar som bero på ett ökat tryck i skallen under behandling med tillväxthormon.
- har en organisk tillväxthormonbrist (avsaknad av tillväxthormon på grund skada på hypofysen eller den del av hjärnan som kallas hypotalamus) eller minskad utsöndring av hypofyshormoner:
Läkaren kontrollerar nivåerna av binjurebarkhormoner (glukokortikoider) som kan behöva justeras när behandlingen med tillväxthormon börjar.

Kontroll under behandling

- Läkaren kan kontrollera nivån av socker i urin eller blod eftersom det kan påverkas av detta läkemedel.
- Du måste regelbundet testa sköldkörtelfunktionen eftersom detta läkemedel kan påverka mängden sköldkörtelhormon i blodet.
Om sköldkörteln inte fungerar som den ska, kanske inte detta läkemedel fungerar så bra som det ska.
- Informera läkaren om du börjar halta under behandlingen.
- Om du har haft en tumör kommer läkaren att undersöka dig före och regelbundet under behandlingen. Detta är för att läkaren kommer att avbryta behandlingen om en tumör uppkommer.
- Om du har en onormal ryggkurva kommer läkaren att kontrollera dig för försämring av tillståndet.

Barn under 2 års ålder

Detta läkemedel ska inte ges till spädbarn under 2 års ålder.

Andra läkemedel och Somatropin Biopartners

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Tala särskilt om för läkaren om du tar eller nyligen har tagit några av följande läkemedel. Läkaren kan behöva justera dosen av Somatropin Biopartners eller dessa andra läkemedel:

- kortikosteroider, t.ex. kortison eller prednisolon: läkemedel för att minska inflammation eller aktivitet i immunsystemet, för att förhindra avstötning av organtransplantat eller för att behandla astma
- tyroxin: ett läkemedel för att behandla sköldkörtelfunktion
- insulin: ett läkemedel för att minska blodsockernivåerna.
Läkaren kontrollerar dig noggrant under behandlingen eftersom effekten av insulin kan vara nedsatt
- östrogen som tas oralt eller andra könshormoner
- läkemedel för att behandla epilepsi
- cyklosporin: ett läkemedel för att hämma immunsystemet

Graviditet och amning

Du ska inte använda Somatropin Biopartners om du är gravid eller försöker skaffa barn. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det är inte känt om detta läkemedel går över i bröstmjolk. Om du ammar ska du bara använda detta läkemedel om läkaren säger att det är absolut nödvändigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Somatropin Biopartners har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Viktig information om några innehållsämnen i Somatropin Biopartners

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Somatropin Biopartners

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Detta läkemedel injiceras en gång i veckan.

Dosen beräknas av läkaren enligt beskrivningen nedan. Individuella doser kan variera och läkaren ordinerar alltid den minsta effektiva dosen baserat på dina specifika behov.

Dosen ska kontrolleras var 6:e månad av läkaren.

Den rekommenderade dosen är 0,5 mg somatropin per kg kroppsvikt som injiceras en gång i veckan.

Veckodosen om 0,5 mg somatropin per kg kroppsvikt ska inte överskridas på grund av begränsad erfarenhet med högre doser till barn.

Somatropin Biopartners 10 mg är tillräckligt för användning till barn upp till 20 kg kroppsvikt.

Somatropin Biopartners 20 mg är tillräckligt för användning till barn upp till 40 kg kroppsvikt. Om du väger mer än 40 kg måste två injektionsflaskor användas.

Den maximala injektionsvolymen per injektionsställe ska inte överstiga 1 ml. Om du väger mer än 40 kg måste den totala injektionsvolymen delas i två lika stora delar mellan två injektionsställen, eftersom det krävs mer än 1 ml suspension.

Se även de justeringar som krävs och som beskrivs i avsnitt 2 "Andra läkemedel och Somatropin Biopartners".

Administreringssätt

Efter att pulvret är jämnt blandat med den medföljande vätskan injiceras läkemedlet under huden. Det betyder att suspensionen, efter beredning, injiceras med en kort nål i hudens fettvävnad. Efter injektionen utsöndras tillväxthormonet långsamt i kroppen under en period om cirka en vecka.

Injektionerna ska alltid ges samma veckodag och vid samma tidpunkt på dagen eftersom den då är lättare att komma ihåg.

Om du injicerar läkemedlet själv får du lära dig hur du ska förbereda och ge injektionen. Injicera inte läkemedlet själv om du inte har fått utbildning och förstår hur du ska göra.

Injicera läkemedlet enligt läkarens anvisningar. Läkaren talar också om vilken dos du ska använda och hur du injicerar dosen med de injektionsflaskor du har ordinerats. Fettvävnaden under huden kan minska vid injektionsstället vid upprepade administrering på samma ställe. Undvik detta genom att alltid byta injektionsställe mellan injektionerna. Detta ger huden och området under huden tid att återhämta sig från en injektion innan en ny ges på samma ställe.

Oavsiktlig injektion av detta läkemedel i muskeln istället för under huden kan leda till att blodsockernivåerna blir för låga. Kontakta läkaren om detta händer.

Information om självinjektion med Somatropin Biopartners

Följ steg-för-steg-anvisningarna noggrant.

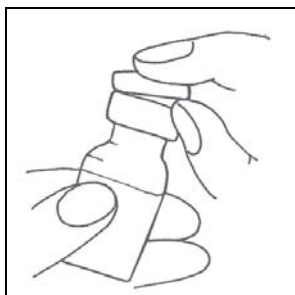
Ta fram följande föremål innan du börjar:

- medföljer i förpackningen
 - Somatropin Biopartners injektionsflaska som innehåller den aktiva substansen
 - Somatropin Biopartners injektionsflaska som innehåller 1,5 ml vätska till injektionsvätska, suspension
- medföljer inte i förpackningen
 - en steril spruta med en nål i storleken 19 Gauge (19G) eller bredare för att dra upp vätskan
 - en steril injektionsspruta med en nål i storleken 26 Gauge (26G) för injektionen
 - alkoholtorkar
 - torr gasväv eller bomullskompresser
 - ett plåster
 - Låda för kassering av använda sprutor och nålar

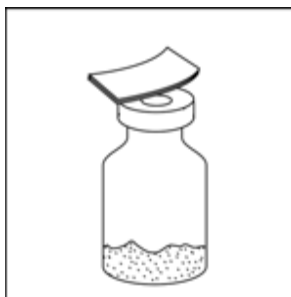
Förbereda suspensionen

1. Ta ut kartongen från kylskåpet. Tvätta händerna ordentligt med tvål och vatten och torka dem med en ren handduk innan du förbereder injektionen. Detta hjälper till att förhindra infektion.
2. Värm injektionsflaskan med vätska till rumstemperatur genom att rulla den försiktigt mellan händerna. Knacka på och skaka injektionsflaska med pulver för att kontrollera att pulvret rör sig fritt.

3. Ta bort skyddslocket högst upp på injektionsflaskorna enligt figur 3a. Rengör gummiproppen på båda injektionsflaskorna med en alkoholtork (figur 3b).



figur 3a

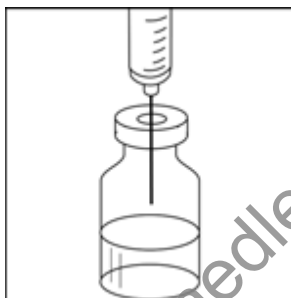


figur 3b

4. Använd en 1 ml eller 2 ml graderad spruta med en nål i storleken 19G eller bredare för att dra upp vätskan från injektionsflaskan. Ta bort nålskyddet och fyll sprutan med en volym luft som motsvarar den volym vätska som krävs för injektionen. Detta gör det lättare att dra upp vätskan:

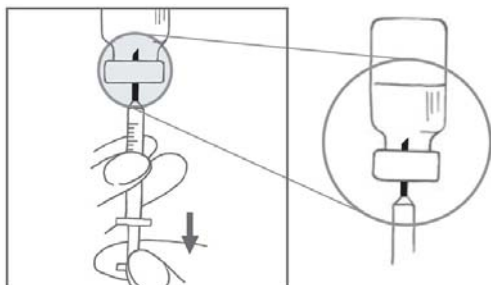
- 0,7 ml i en 1 ml graderad spruta för Somatropin Biopartners 10 mg
- 1,2 ml i en 2 ml graderad spruta för Somatropin-Biopartners 20 mg

För in nålen genom mitten på gummiproppen på injektionsflaskan med vätska och injicera all luft i injektionsflaskan.



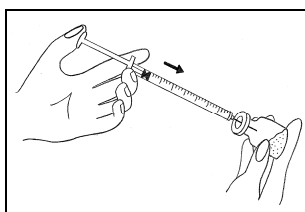
figur 4

5. Vänd injektionsflaskan upp och ned, med sprutan inuti och placera spetsen på nålen i vätskan enligt figur 5. Dra långsamt upp den volym vätska som krävs. Ta bort alla bubblor genom att försiktigt knacka på sprutan. Tryck försiktigt upp kolven, tills alla bubblor är borta från sprutan och nålen. Fortsätt fylla sprutan med rätt volym injektionsvätska, enligt beskrivningen i texten till figur 4 ovan. Dra ut sprutnålen från injektionsflaskan. Använd inte den kvarvarande vätskan vätska en gång till!



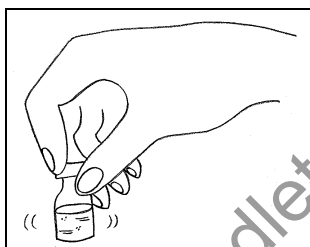
figur 5

6. Injicera hela innehållet i sprutan i injektionsflaskan med pulver genom att hålla sprutan med injektionsflaskans vägg. Dra ut sprutan och kasta den.



figur 6

7. Snurra injektionsflaskan kraftigt utan att vidröra gummiproppen högst upp med fingrarna tills innehållet är helt blandat. Detta tar vanligtvis cirka 60 sekunder men kan ta upp till 90 sekunder. Snurrandet ska bara avstanna när suspensionen är slät, vit och allt pulver i botten är upplöst. Används omedelbart eftersom suspension kan sätta sig om den får stå. Använd inte detta läkemedel om du märker att det inte går att blanda ordentligt.



figur 7

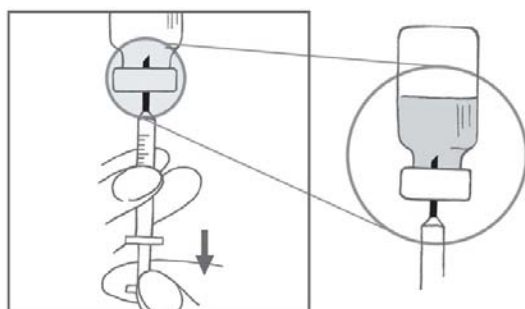
Dra upp suspensionen

8. Rengör gummiproppen igen med en oanvänd alkoholtork. Ta en ny spruta med en nål med storleken 26G. Ta bort nålskyddet. För in nålen rakt genom mitten på injektionsflaskans gummipropp till suspensionen.



figur 8

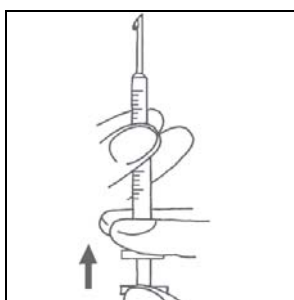
9. Vänd injektionsflaskan upp och ned, med sprutan inuti och placera spetsen på nålen i suspensionen enligt figur 9. Dra långsamt upp suspensionen. Det går långsamt att fylla sprutan eftersom blandningen är tjock. Om flödet avstannar eller om det bildas bubblor, knacka försiktigt på sprutan med fingrarna. Tryck lätt på kolven för att ta bort bubblorna. Fortsätt därefter fylla sprutan med rätt volym av suspensionen enligt läkarens anvisningar. Dra ut sprutan från injektionsflaskan.



figur 9

Injicera suspensionen

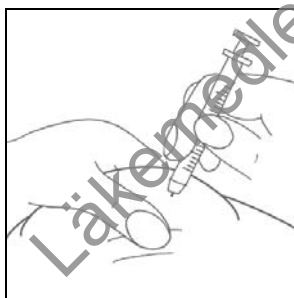
10. Knacka försiktigt på sprutan för att ta bort små luftbubblor. Håll sprutan upprätt. Tryck försiktigt på kolven tills du ser en liten droppe suspension högst upp i nålens ände.



figur 1
0

11. Rengör injektionsstället med en oanvänd alkoholtork. Vidrör inte nålen och låt den inte komma i kontakt med någon annan yta före injektionen.

12. Nyp försiktigt ihop den rengjorda huden så att ett hudveck bildas. Håll hudvecket mellan tummen och pekfingeret under hela injektionen. Håll sprutan stadigt i fingergreppet. För in hela nålens längd i hudvecket i rätt vinkel (90 grader) enligt figur 12.



figur 1
2

13. Injicera suspensionen under 5 sekunder genom att försiktigt trycka på kolven tills sprutan är tom. Släpp långsamt huden under injektionen. Efter injektionen, vänta några sekunder och dra därefter snabbt tillbaka nålen med kolven nedtryckt. Tryck lätt på injektionsstället med torr gasväv eller en bomullskompress. Om du ser blod, tryck ytterligare några sekunder till. Sätt ett plåster på injektionsstället.

Suspensionen ska användas omedelbart och är bara avsedd för engångsbruk. Eventuell suspension som är kvar efter injektionen ska kasseras.

14. Kassera alla använda injektionsnålar och sprutor efter engångsbruk på ett säkert sätt.

Om du har använt för stor mängd av Somatropin Biopartners

Om du har använt för stor mängd av Somatropin Biopartners, kontakta läkaren.

Om du har använt för stor mängd av detta läkemedel kan blodsockret till en början sjunka eller bli för lågt. Därefter kan det stiga och bli för högt. Långvarig överdosering kan leda till en onormal tillväxt av öron, näsa, läppar, tunga eller kindben.

Om du har glömt att använda Somatropin Biopartners

Detta läkemedel används en gång i veckan. Det är viktigt att du använder varje dos vid den planerade tidpunkten. Om du glömmer en dos, kontakta läkaren som hjälper dig att ta fram ett nytt doseringsschema. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Somatropin Biopartners

Rådfråga läkare innan du slutar med behandlingen. Om du avbryter behandlingen med läkemedlet eller slutar med det för tidigt kan det påverka behandlingsframgången.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar som rapporterades som vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer) var svullnad vid injektionsstället och utveckling av ännor (antikroppar) i blodet som binder till tillväxthormon. Biverkningarna var i allmänhet övergående och lätta till måttliga.

Utveckling av nya tumörer eller återkomst av tidigare tumörer har rapporterats vid behandling med tillväxthormoner. Det är inte känt hur ofta detta kan inträffa, men om du misstänker detta, kontakta läkaren eftersom behandlingen kan behöva avbrytas.

Biverkningar kan förekomma med följande frekvenser:

Vanliga, kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- trötthet eller viktökning på grund av underaktiv sköldkörtel
- nedsatt funktion i binjuren (vilket kan visa sig som trötthet)
- lätt blodsockerökning
- huvudvärk, letargi (brist på energi), yrsel
- krakningar, magont
- missfärgning av huden
- smärta i leder, armar eller ben
- smärta, missfärgning, svullnad, hårdhet, rodnad eller värmekänsla vid injektionsstället
- vävnadssvullnad
- feber
- förändringar av blodnivåerna av vissa hormoner.

Sällsynta, kan förekomma hos 1 av 100 personer

- avvikande känsel som stickningar, krypningar och klåda
- högt blodtryck.

Mycket sällsynta, kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer

- sömnhet

- förstoring av manliga bröstkörtlar.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- ett nedsatt insulinsvar (insulinresistens)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Somatropin Biopartners ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen och etiketten efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaring av oöppnad produkt

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Hållbarhet efter rekonstitution med vätska

Efter beredning måste produkten användas omedelbart

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är somatropin.

- **Somatropin Biopartners 10 mg:** En injektionsflaska pulver ger 10 mg somatropin, motsvarande 30 IE. Efter beredning innehåller 0,5 ml suspension 10 mg somatropin (20 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 20 mg:** En injektionsflaska pulver ger 20 mg somatropin, motsvarande 60 IE. Efter beredning innehåller 1 ml suspension 20 mg somatropin (20 mg/ml).

Övriga innehållsämnen är natriumhyaluronat, äggfosfolipider, vattenfri natriumdivätefosfat och vattenfri dinatriumfosfat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Somatropin Biopartners är ett pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension Pulvret är vitt till nästan vitt, vätskan är en klar vätska.

- **Somatropin Biopartners 10 mg:** 10 mg (30 IE) somatropin som pulver i en injektionsflaska av glas med en gummipropp (butyl) och ett ljusgrönt snäpplock (aluminium och plast) och 1,5 ml vätska (medellånga triglycerider) i en injektionsflaska av glas med en gummipropp (butyl). Förpackningsstorlekar om 1 injektionsflaska med pulver och 1 injektionsflaska med vätska och 4 injektionsflaskor med pulver och 4 injektionsflaskor med vätska.
- **Somatropin Biopartners 20 mg:** 20 mg (60 IE) somatropin som pulver i en injektionsflaska av

glas med en gummipropp (butyl) och ett grönt snäpplock (aluminium och plast) och 1,5 ml vätska (medellånga triglycerider) i en injektionsflaska av glas med en gummipropp (butyl).
Förpackningsstorlekar om 1 injektionsflaska med pulver och 1 injektionsflaska med vätska och 4 injektionsflaskor med pulver och 4 injektionsflaskor med vätska.

Eventuellt kommer inte förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel godkändes senast den:

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning