LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

19. oktober 2022

PRODUKTRESUMÉ

for

Genotropin, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
06617

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Genotropin

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1. Genotropin 1,3 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
Et hætteglas indeholder 1,3 mg somatropin*. Efter rekonstitution er koncentrationen af somatropin 1,3 mg/ml.

2. Genotropin 5 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning med konserveringsmiddel.
En ampul indeholder 5 mg somatropin*. Efter rekonstitution er koncentrationen af somatropin 5 mg/ml.

3. Genotropin 5,3 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning med konserveringsmiddel.
En ampul indeholder 5,3 mg somatropin*. Efter rekonstitution er koncentrationen af somatropin 5,3 mg/ml.

4. Genotropin 12 mg pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning med konserveringsmiddel.
En ampul indeholder 12 mg somatropin*. Efter rekonstitution er koncentrationen af somatropin 12 mg/ml.

* produceret i *Escherichia coli* ved rekombinant DNA-teknologi

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Præsentation 1: Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning. Pulveret er hvidt og solvens er en klar opløsning.

Præsentation 2-4: Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning. Tokammerampullen indeholder et hvidt pulver i det forreste kammer og en klar opløsning i det bageste kammer.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Børn
Vækstforstyrrelse pga. utilstrækkelig sekretion af væksthormon (væksthormonmangel) og vækstforstyrrelse forbundet med Turners syndrom eller kronisk nyreinsufficiens.

Vækstforstyrrelse hos børn med lav højde [nuværende højde standardafvigelsesscore (SDS) <-2,5 og forældrejusteret højde SDS <-1], som er født for små i forhold til deres gestationsalder (SGA), med en fødselsvægt og/eller -længde under -2 SD, som ikke har indhentet den forventede vækst ved 4-årsalderen eller senere [væksthastighed (HV) SDS <0 i løbet af det seneste år].

Prader-Willis syndrom (PWS), til forbedring af vækst og kropssammensætning. PWS-diagnosen skal bekræftes ved hjælp af passende genetisk test.

Voksne
Erstatningsterapi hos voksne med udtalt væksthormonmangel.

Væksthormonmangel opstået i voksenlivet
Patienter med svær væksthormonmangel i forbindelse med anden hormonmangel, der skyldes kendt hypothalamisk eller hypofysær patologi, og som mangler mindst et hypofysehormon, som ikke er prolaktin. Disse patienter skal gennemgå en passende dynamisk test til diagnosticering af eller udelukkelse af væksthormonmangel.

Væksthormonmangel opstået i barndommen
Patienter med medfødt, genetisk betinget, erhvervet eller idiopatisk væksthormonmangel i barndommen. Patienter med væksthormonmangel opstået i barndommen bør få undersøgt deres evne til at udskille væksthormon efter afsluttet længdevækst. Hos patienter med høj risiko for vedvarende væksthormonmangel, dvs. medfødte årsager eller væksthormon-mangel sekundært til hypothalamisk eller hypofysær sygdom eller påvirkning, anses en insulinlignende vækstfaktor-1 (IGF-1) SDS <-2 at være tilstrækkeligt bevis på udtalt væksthormonmangel. IGF-1 skal måles, når patienterne ikke har været behandlet med væksthormon i mindst 4 uger.

Det vil være nødvendigt at foretage en IGF-1 bestemmelse samt en væksthormon-stimuleringstest hos alle andre patienter.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Doseringen og administrationsplanen er individuel.

Injektionen bør gives subkutant og stedet bør varieres for at undgå lipoatrofi.

Vækstforstyrrelser pga. utilstrækkelig sekretion af væksthormon hos børn
Sædvanligvis anbefales 0,025-0,035 mg/kg/dag eller 0,7-1,0 mg/m^2/dag. Højere doser har været anvendt.

Når væksthormonmangel opstået i barndommen fortsætter i puberteten, bør behandlingen fortsættes for at opnå fuldstændig somatisk udvikling (f.eks. kropssammensætning og knoglemasse). Et af de terapeutiske mål i overgangsperioden er vedligeholdelse af normal maksimal knoglemasse, defineret som en T score >-1 (dvs. standardiseret til gennemsnitlig voksen maksimal knoglemasse målt ved Dual Energy X-ray Absorptiometri, hvor der tages højde for køn og etnisk oprindelse). For doseringsvejledning, se voksenafsnittet nedenfor.

Prader-Willis syndrom, til forbedring af vækst og kropssammensætning hos børn
Sædvanligvis anbefales 0,035 mg/kg/dag eller 1,0 mg/m^2/dag. Den daglige dosis bør ikke overstige 2,7 mg. Behandlingen bør ikke anvendes til børn med en væksthastighed på mindre end 1 cm pr. år samt til børn med næsten lukkede epifyser.

Vækstforstyrrelse pga. Turners syndrom
Dosis på 0,045-0,050 mg/kg/dag eller 1,4 mg/m^2/dag anbefales.

Vækstforstyrrelse ved kronisk nyreinsufficiens
Dosis på 0,045-0,050 mg/kg/dag (1,4 mg/m^2/dag) anbefales. Højere doser kan være nødvendige, hvis væksthastigheden er for lav. Dosisjustering kan være nødvendig efter 6 måneders behandling.

Vækstforstyrrelse hos børn med lav højde født for små i forhold til deres gestationsalder
Dosis på 0,035 mg/kg/dag (1 mg/m^2/dag) anbefales normalt indtil sluthøjde er nået (se pkt. 5.1). Behandlingen bør afbrydes efter det første behandlingsår, hvis væksthastighed SDS er under +1. Behandling bør afbrydes, hvis væksthastigheden er <2 cm/år, og såfremt bekræftelse er nødvendig, knoglealder er >14 år (piger) eller >16 år (drenge), svarende til lukning af epifyserne.

Anbefalet dosering til pædiatriske patienter

Indikation	mg/kg/dag	mg/m^2/dag
Væksthormonmangel hos børn	0,025-0,035	0,7-1,0
Prader-Willis syndrom hos børn	0,035	1,0
Turners syndrom	0,045-0,050	1,4
Kronisk nyreinsufficiens	0,045-0,050	1,4
Børn født for små i forhold til deres gestationsalder	0,035	1,0

Væksthormonmangel hos voksne
For voksne patienter som har været i behandling med væksthormon siden barndommen er den anbefalede dosis ved genstart af væksthormonbehandlingen 0,2-0,5 mg/dag. Dosis bør gradvist øges eller reduceres i henhold til individuelle patientbehov, som bestemmes ud fra IGF-1-koncentrationen.

Hos patienter med væksthormonmangel opstået i voksenlivet, bør behandlingen begynde med en lav startdosis, 0,15-0,3 mg/dag. Denne dosis bør øges gradvist i henhold til individuelle patientbehov, som bestemmes ud fra IGF-1-koncentrationen.

I begge tilfælde, bør behandlingens mål være koncentrationer af IGF-1 inden for 2 SDS fra alderskorrigeret middelværdi. Patienter med normale IGF-1-koncentrationer ved behandlingens start bør have væksthormon op til et IGF-1-niveau i den øvre del af normalområdet, men må ikke overstige 2 SDS. Klinisk effekt og bivirkninger kan også bruges som retningslinje for dosistitrering. Det er velkendt, at der er patienter med væksthormonmangel, der ikke normaliserer IGF-1-niveauet på trods af et godt klinisk respons og derfor ikke har behov for en optrapning af dosis. Vedligeholdelsesdosis overstiger sjældent 1,0 mg/dag. Kvinder kan have behov for højere doser end mænd, og mænd viser en stigende IGF-1-følsomhed med tiden. Dette medfører en risiko for, at kvinder er underbehandlede, især kvinder i oral østrogenerstatningsbehandling, mens mænd er overbehandlede. Nøjagtigheden af væksthormondosis bør derfor kontrolleres hver 6. måned. Da den normale fysiologiske væksthormonproduktion falder med alderen, er dosisbehovet nedsat. Hos patienter over 60 år bør behandling begyndes med en dosis på 0,1-0,2 mg/dag. Dosis bør øges langsomt i henhold til individuelle patientbehov. Den mindste effektive dosis bør anvendes. Vedligeholdelsesdosis hos disse patienter overstiger sjældent 0,5 mg/dag.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive indholdsstof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Somatropin må ikke anvendes ved tegn på tumoraktivitet. Intrakranialle tumorer skal være inaktive og antitumorbehandling gennemført, før patienten sættes i behandling med væksthormon. Behandlingen skal seponeres ved tegn på tumorvækst.

Genotropin bør ikke anvendes til at fremme væksten hos børn med lukkede epifyser.

Akut kritisk syge patienter med komplikationer efter åben hjertekirurgi, abdominalkirurgi, multiple ulykkesbetingede traumer, akut respirationssvigt eller lignende tilstande bør ikke behandles med Genotropin (se pkt. 4.4 for information om patienter i substitutionsbehandling).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Diagnosticering og behandling med Genotropin bør påbegyndes og overvåges af læger, som er tilstrækkeligt kvalificerede og har erfaring i diagnosticering og behandling af patienter med den aktuelle terapeutiske indikation.

Myositis er en meget sjælden bivirkning, som kan være forbundet med konserveringsmidlet metacresol. Ved myalgi eller uforholdsmæssig smerte på injektionsstedet, bør myositis overvejes. I tilfælde af myositis bør der anvendes en Genotropinformulering uden metacresol.

Den maksimale dagsdosis bør ikke overskrides (se pkt. 4.2).

Insulinfølsomhed
Somatropin kan nedsætte insulinfølsomheden. Hos patienter med diabetes mellitus kan det være nødvendigt at justere insulindosis efter start af somatropinbehandling. Patienter med diabetes, glucoseintolerans eller andre risikofaktorer for diabetes bør kontrolleres omhyggeligt under somatropinbehandling.

Thyroideafunktion
Væksthormon øger den ekstrathyroidale udbredning af T4 til T3. Dette kan medføre en reduktion i serumkoncentrationen af T4 og en stigning i serumkoncentrationen af T3. Mens de perifere thyroideahormonniveauer har holdt sig inden for referenceværdierne hos de fleste raske forsøgspersoner, kan hypothyreoidisme teoretisk udvikles hos patienter med subklinisk hypothyreoidisme. Derfor bør kontrol af thyroideafunktionen udføres hos alle patienter. Hos patienter med hypothyreoidisme, som får standard substitutionsbehandling, skal den mulige effekt af væksthormon på thyroideafunktionen kontrolleres omhyggeligt.

Hypoadrenalisme
Indledning af behandling med somatropin kan medføre hæmning af 11βHSD-1 og reducerede serumkoncentrationer af kortisol. Hos patienter, som behandles med somatropin, kan hidtil ikke-diagnosticeret central (sekundær) hypoadrenalisme afsløres, og det kan være nødvendigt med substitutionsbehandling med glukokortikoid. Derudover kan patienter i substitutionsbehandling med glukokortikoid mod tidligere diagnosticeret hypoadrenalisme have behov for en dosisøgning af deres vedligeholdelses- eller stressdosis efter indledning af behandling med somatropin (se pkt. 4.5).

Anvendelse med oral østrogenbehandling
Hvis en kvinde, som tager somatropin, begynder på oral østrogenbehandling, kan det være nødvendigt at øge dosis af somatropin for at opretholde IGF-1-serumniveauet inden for det normale alderssvarende interval. Omvendt kan det være nødvendigt at reducere dosis af somatropin, hvis en kvinde, som tager somatropin, stopper med oral østrogenbehandling, for at undgå for meget væksthormon og/eller bivirkninger (se pkt. 4.5).

Ved væksthormonmangel som følge af behandling for malign sygdom anbefales det at være opmærksom på tegn på recidiv. Hos patienter, der har overlevet cancer som børn, er øget risiko for sekundær neoplasme blevet rapporteret hos patienter i behandling med somatropin efter deres første neoplasme. Intrakranielle tumorer, specielt meningeomer, hos patienter behandlet med strålebehandling af hovedet pga. deres første neoplasme, var de hyppigste af disse sekundære neoplasmer.

Hos patienter med endokrine forstyrrelser inklusive væksthormonmangel kan hofteskred forekomme hyppigere end generelt i befolkningen. Børn, som halter under væksthormon-behandling, bør undersøges klinisk.

Benign intrakraniel hypertension
I tilfælde af alvorlig eller tilbagevendende hovedpine, synsforstyrrelser, kvalme og/eller opkastning anbefales det at foretage fundoskopi med henblik på papilødem. Hvis papil-ødem diagnosticeres bør diagnosen benign intrakraniel hypertension overvejes, og vækst-hormonbehandlingen bør i givet fald afbrydes. På nuværende tidspunkt foreligger der ikke tilstrækkelig dokumentation til at rådgive specifikt om fortsættelse af væksthormonbehand-ling hos patienter, som ikke længere har intrakraniel hypertension. Hvis væksthormon-

behandling genoptages, er det nødvendigt omhyggeligt at kontrollere for symptomer på intrakraniel hypertension.

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

Antistoffer
Som med alle lægemidler, som indeholder somatropin, kan en lille del af patienterne udvikle antistoffer mod Genotropin. Genotropin har ført til dannelse af antistoffer hos ca. 1 % af patienterne. Disse antistoffer har en lav bindingskapacitet, og vækstraten bliver ikke påvirket. Test for antistoffer mod somatropin bør udføres hos alle patienter, hvor mangel på effekt ikke kan forklares på anden vis.

Ældre
Erfaring med behandling af patienter > 80 år er begrænset. Ældre patienter kan være mere følsomme over for virkningen af Genotropin og er derfor mere udsat for at udvikle bivirkninger.

Akut kritisk sygdom
Virkningen af Genotropin ved restitution er undersøgt i 2 placebo-kontrollerede forsøg med 522 kritisk syge voksne patienter med komplikationer efter åben hjertekirurgi, abdominalkirurgi, multiple ulykkesbetingede traumer eller akut respirationssvigt. Mortaliteten var højere hos patienter behandlet med daglige doser på 5,3 eller 8 mg Genotropin sammenlignet med patienter, der fik placebo; hhv. 42 % vs. 19 %. På baggrund af disse oplysninger bør disse patienter ikke behandles med Genotropin. Da der ikke findes information om sikkerhed ved behandling af akut kritisk syge patienter i substitutionsbehandling, bør fordele ved fortsat behandling i denne situation afvejes mod de mulige risici.

Hos alle patienter, der udvikler anden eller lignende akut kritisk sygdom skal mulige fordele ved behandling med Genotropin afvejes mod de mulige risici.

Pankreatitis
Selvom det sjældent forekommer, bør pankreatitis overvejes hos patienter, der er i behandling med somatropin, især børn som udvikler abdominalsmerter.

Prader-Willis syndrom
Hos patienter med Prader-Willis syndrom bør behandlingen altid kombineres med en kaloriefattig diæt.

Der er rapporteret dødsfald forbundet med anvendelse af væksthormon hos børn med Prader-Willis syndrom, som havde en eller flere af følgende risikofaktorer: Svær overvægt (patienter med et vægt/højde-forhold over 200 %), respirationsinsufficiens eller søvnapnø i anamnesen, eller uidentificeret infektion i åndedrætsorganerne. Patienter med en eller flere af disse risikofaktorer kan have en øget risiko.

Før somatropin-behandling påbegyndes hos patienter med Prader-Willis syndrom bør disse undersøges for tegn på øvre luftvejsobstruktion, søvnapnø eller luftvejsinfektioner.

Hvis der under disse undersøgelser findes tegn på øvre luftvejsobstruktion, bør barnet henvises til en øre-næse-halslæge for behandling og udredning af luftvejslidelsen før behandling med væksthormon påbegyndes.

Før behandling med væksthormon initieres, bør forekomsten af søvnapnø vurderes ved brug af anerkendte metoder, som f.eks. polysomnografi eller oxymetri natten over, og kontrolleres, hvis der er mistanke om søvnapnø.

Hvis patienter under behandling med somatropin viser tegn på øvre luftvejsobstruktion (inklusive debut af eller øget snorken), bør behandlingen afbrydes og en ny vurdering af en øre-næse-halslæge udføres.

Alle patienter med Prader-Willis syndrom bør overvåges, hvis tilstedeværelse af søvnapnø mistænkes.

Patienter bør kontrolleres for tegn på luftvejsinfektioner, som bør diagnosticeres hurtigst muligt, og bør behandles aggressivt.

Alle patienter med Prader-Willis syndrom bør desuden underlægges effektiv vægtkontrol før og under behandlingen med væksthormon.

Skoliose er almindeligt forekommende hos patienter med Prader-Willis syndrom. Skoliose kan progrediere hos alle børn i hurtig vækst. Under behandlingen bør tegn på skoliose kontrolleres.

Erfaring med længerevarende behandling af voksne og patienter med Prader-Willis syndrom er begrænset.

<u>Født for små i forhold til gestationsalder</u>
Hos børn med lav højde født for små i forhold til deres gestationsalder (SGA) bør det inden behandlingens start udelukkes, at vækstforstyrrelsen kan skyldes anden medicinsk årsag eller behandling.

Det anbefales, at SGA-børn får målt deres fasteinsulin og blodsukker inden behandlings-start og derefter årligt. Hos patienter med øget risiko for diabetes mellitus (f.eks. familiær diabetes, overvægt, svær insulinresistens, acanthosis nigricans) bør oral glukosetoleranstest (OGTT) udføres. Hvis åbenlys diabetes forekommer, bør væksthormon ikke indgives.

Hos SGA-børn anbefales det at måle IGF-1-niveauet før behandlingsstart og herefter 2 gange årligt. Hvis IGF-1-niveauet ved gentagne målinger overstiger +2 SD sammenlignet med referencen for alder og pubertetsstatus, kan IGF-1-/IGFBP-3-forholdet (insulinlign-ende vækst faktor bindingsprotein 3) tages i betragtning ved overvejelse af dosisjustering.

Erfaring med at igangsætte behandling af SGA-patienter nær pubertetsstarten er begrænset. Det kan derfor ikke anbefales at påbegynde behandlingen nær pubertetens start. Erfaring med patienter med Silver-Russell syndrom er begrænset.

Noget af den højdeforøgelse som er opnået ved væksthormonbehandling af børn med lav højde født for små i forhold til deres gestationsalder (SGA) kan gå tabt, hvis behandlingen stoppes før sluthøjde er nået.

Kronisk nyreinsufficiens
Ved kronisk nyreinsufficiens bør nyrefunktionen være under 50% af det normale, før væksthormonterapi påbegyndes. For at verificere vækstforstyrrelse bør væksten følges 1 år, før behandling påbegyndes. I løbet af denne periode bør konservativ behandling af nyresvigt (som omfatter kontrol af acidose, hyperparathyreoidisme og ernæringsstatus) være iværksat, og den bør opretholdes under behandlingen. Behandlingen bør afbrydes ved nyretransplantation.

Der findes endnu ingen data om sluthøjde hos Genotropinbehandlede patienter med kronisk nyreinsufficiens.

Natrium
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig behandling med glukokortikoider nedsætter den vækststimulerende virkning af produkter, der indeholder somatropin.
Patienter med ACTH-mangel skal have deres substitutionsbehandling med glukokortikoid nøje justeret for at undgå eventuelle væksthæmmende virkninger.

Væksthormoner reducerer omdannelsen af kortison til kortisol og kan afsløre hidtil uopdaget central hypoadrenalisme eller gøre lave doser af glukokortikoidsubstitution ineffektive (se pkt. 4.4).

Data fra et interaktionsforsøg med voksne patienter med væksthormonmangel tyder på, at somatropinadministration kan øge clearance af stoffer, som metaboliseres af cytokrom P450 isoenzymer. Clearance af stoffer, som metaboliseres af cytokrom P450 3A4 (f.eks. kønshormoner, kortikosteroider, antikonvulsiva og ciclosporin), kan især øges og medføre lavere plasmaniveauer af disse stoffer. Den kliniske betydning af dette kendes ikke.

Se pkt. 4.4 vedrørende diabetes mellitus og thyroideaforstyrrelser.

Hos kvinder i oral østrogensubstitutionsbehandling kan en højere dosis væksthormon være nødvendig for at opnå behandlingsmålet (se pkt. 4.4).

4.6 Graviditet og amning

Graviditet
De udførte dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til at vurdere virkningerne på graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). Der er ingen klinisk erfaring med anvendelse til gravide. Lægemidler, som indeholder somatropin, kan derfor ikke anbefales under graviditet og til kvinder i den fødedygtige alder, som ikke anvender sikker prævention.

Amning
Der har ikke været foretaget kliniske forsøg med produkter, som indeholder somatropin, hos kvinder, der ammer. Det vides ikke, om somatropin udskilles i modermælken, men absorption af intakt protein gennem spædbarnets mavetarmkanal er dog meget

usandsynlig. Der bør derfor udvises forsigtighed, når produkter, der indeholder somatropin, administreres til ammende kvinder.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.
Genotropin påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Patienter med væksthormonmangel er karakteriseret ved ekstracellulært volumenunderskud. Når behandling med somatropin påbegyndes, korrigeres dette underskud hurtigt. Hos voksne patienter er bivirkninger på grund af væskeretention, som f.eks. perifere ødemer, ansigtsødem, muskoloskeletal stivhed, arthralgi, myalgi og paræstesi almindelige. Generelt er disse bivirkninger milde til moderate, opstår inden for de første behandlingsmåneder og aftager spontant eller ved dosisreduktion.

Hyppigheden af disse bivirkninger er relateret til den indgivne dosis, patientens alder og muligvis omvendt relateret til patientens alder ved væksthormonmanglens start. Hos børn er denne type bivirkninger ikke almindelige.

Genotropin har medført antistofdannelse hos ca. 1 % af patienterne. Antistoffernes bindingskapacitet har været lav, og der har ikke været kliniske forandringer i forbindelse med antistofdannelsen, se pkt. 4.4.

Bivirkningstabel
Tabel 1 indeholder bivirkninger, der er ordnet efter rækkefølgen af overskrifterne i systemorganklassen og hyppigheden for børn og voksne, i henhold til følgende konvention:
Meget almindelig (≥ 1/10)
Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)
Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)
Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Meget sjælden (< 1/10.000)
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data)

Tabel 1: Skema over bivirkninger

Systemorgan-klasse	Meget almindelig ≥1/10	Almin-delig ≥1/100 til <1/10	Ikke almin-delig ≥1/1.000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1.000	Meget sjælden <1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden-værende data)
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			(børn) Leukæmi†			
Metabolisme og ernæring						(voksne og børn) Diabetes mellitus type 2
Nervesystemet		(voksne) Paræstesi* (voksne) Karpal-tunnel-syndrom	(børn) Benign intrakraniel hypertension (børn) Paræstesi*			(voksne) Benign intrakraniel hypertension

Tabel 1: Skema over bivirkninger

Systemorgan-klasse	Meget almindelig ≥1/10	Almin-delig ≥1/100 til <1/10	Ikke almin-delig ≥1/1.000 til <1/100	Sjælden ≥1/10.000 til <1/1.000	Meget sjælden <1/10.000	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden-værende data)
Hud og subkutane væv			(børn) Udslæt** Kløe** Nældefeber**			(voksne) Udslæt** Kløe** Nældefeber**
Knogler, led, muskler og binde-væv	(voksne) Arthralgi*	(voksne) Myalgi* (voksne) Muskulo-skeletal stivhed* (børn) Arthralgi*	(børn) Myalgi*			(børn) Muskuloskeletal stivhed*
Det reproduktive system og mammae			(voksne og børn) Gynækomasti			
Almene symptomer og reaktioner på admini-strationsstedet	(voksne) Perifere ødemer*	(børn) Reaktion på injektions-stedet$	(børn) Perifere ødemer*			(voksne og børn) Ansigtsødem* (voksne) Reaktion på injektionsstedet$
Undersøgelser						(voksne og børn) Nedsat blodkortisol‡

*Generelt er disse bivirkninger milde til moderate, opstår inden for de første behandlingsmåneder og aftager spontant eller ved dosisreduktion. Hyppigheden af disse bivirkninger er relateret til den indgivne dosis, patientens alder og muligvis omvendt relateret til patientens alder ved væksthormonmanglens start.

**Bivirkninger rapporteret efter markedsføring.

$ Forbigående reaktioner på injektionsstedet er rapporteret.

‡ Den kliniske betydning af dette kendes ikke.

† Rapporteret hos børn med væksthormonmangel, der blev behandlet med somatropin, men hyppigheden synes at være den samme som hos børn uden væksthormonmangel.

Nedsat blodkortisol

Der findes indberetninger om, at somatropin reducerer serumkortisolniveauerne, muligvis ved at påvirke bærerproteiner eller ved øget leverclearance. Den kliniske betydning af disse fund kan være begrænset. Ikke desto mindre bør kortikosteroid-erstatningsbehandling optimeres, før Genotropinbehandling påbegyndes.

Prader-Willis syndrom

Efter markedsføring er der rapporteret om sjældne tilfælde af pludselig død hos patienter med Prader-Willis syndrom, der behandles med somatropin, om end der ikke er påvist kausal sammenhæng.

Leukæmi

Der er indberetninger om tilfælde af leukæmi hos børn med væksthormonmangel, hvoraf nogle var behandlet med somatropin, og disse er inkluderet i opgørelsen over bivirkninger rapporteret efter markedsføringen. Der er dog intet der tyder på en øget risiko for leukæmi uden prædisponerendefaktorer som stråling af hjerne eller hoved.

Epifysiolyse af lårbenshovedet og Calvé-Legg-Perthes sygdom
Der er indberetninger om epifysiolyse af lårbenshovedet og Calvé-Legg-Perthes sygdom hos børn, der er behandlet med væksthormon. Epifysiolyse af lårbenshovedet opstår hyppigere hos patienter med endokrine sygdomme, og Calvé-Legg-Perthes sygdom er mere hyppig hos patienter med lav højde. Men det er ukendt, om disse 2 sygdomstilstande ses hyppigere under behandling med somatropin, eller dette ikke er tilfældet. Disse diagnoser bør overvejes hos et barn med gener eller smerter i hoften eller knæet.

Andre bivirkninger af lægemidlet
Andre bivirkninger af lægemidlet kan betragtes som virkninger inden for somatropinkategorien, for eksempel eventuel hyperglykæmi, der skyldes nedsat insulinfølsomhed, nedsat indhold af frit thyroxin og benign intrakranielhypertension.

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer
Akut overdosering kan initialt medføre hypoglykæmi og derefter hyperglykæmi.
Lang tids overdosering kan føre til tegn og symptomer, som svarer til den kendte virkning af humant væksthormonoverskud.

4.10 Udlevering

BEGR - kun til sygehuse

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: H 01 AC 01. Hypofyseforlap-hormoner og analoger.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Somatropin er et potent stofskiftehormon med betydning for fedt-, kulhydrat- og protein-metabolismen. Hos børn med utilstrækkeligt endogent væksthormon, stimulerer soma-tropin lineær vækst og forøger væksthastigheden. Hos voksne, såvel som hos børn, opret-holder somatropin en normal kropsammensætning ved at øge kvælstofretention og stimulere skeletmuskelvækst og fedtmobilisering. Visceralt adipøst væv reagerer især på somatropin. Ud over øget lipolyse nedsætter somatropin optagelsen af triglycerider i kroppens fedtdepoter. Serumkoncentrationerne af IGF-1 og IGFBP3 (insulinlignende vækstfaktor bindingsprotein 3) øges af somatropin. Herudover er følgende virkninger påvist:

- Lipidmetabolisme: Somatropin inducerer hepatiske LDL-kolesterolreceptorer og påvirker profilen af serumlipider og lipoproteiner. Generelt fører administration af somatropin til patienter med væksthormonmangel til et fald i serum-LDL og apolipoprotein B. Der kan også ses en reduktion i total-kolesterolindholdet i serum.

- Kulhydratmetabolisme: Somatropin øger insulinniveauet, men fasteblodsukker er normalt uforandret. Børn med hypofyseinsufficiens kan opleve fastehypoglykæmi. Denne tilstand reverseres med somatropin.

- Vand og mineralmetabolisme: Væksthormonmangel er forbundet med nedsat plasma- og ekstracellulærvolumen. Begge øges hurtigt efter somatropinbehandling. Somatropin inducerer natrium-, kalium- og fosforretention.

- Knoglemetabolisme: Somatropin stimulerer knogleomsætningen. Langtidsbehandling med somatropin til væksthormonmangelpatienter med osteopeni fører til et øget knoglemineralindhold og -tæthed på vægtbærende steder.

- Fysisk kapacitet: Muskelstyrke og fysisk arbejdskapacitet forbedres efter langtidsbehandling med somatropin. Somatropin øger også hjertets slagvolumen, men mekanismen er endnu ikke klarlagt. Et fald i den perifere karmodstand kan bidrage til denne virkning.

I kliniske forsøg med børn med lav højde, som er født for små i forhold til deres gestationsalder (SGA) har doser på 0,033 og 0,067 mg/kg/dag været anvendt indtil sluthøjde. Hos 56 patienter, der løbende blev behandlet og (næsten) nåede sluthøjde, var gennemsnitsændringen i højde fra starten af behandlingen +1,90 SDS (0,033 mg/kg/dag) og +2,19 SDS (0,067 mg/kg/dag). Data fra litteraturen om ubehandlede SGA-børn uden tidlig spontan indhentet vækst angiver en sen vækst på 0,5 SDS.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption
Biotilgængeligheden af subkutant administreret somatropin er ca. 80 % hos både raske personer og patienter med væksthormonmangel. En subkutan somatropindosis på 0,035 mg/kg fører til plasma-C_{max}- og -t_{max}-værdier i størrelsesordenen på hhv. 13-35 ng/ml og 3-6 timer.

Elimination
Den gennemsnitlige terminale halveringstid for somatropin efter intravenøs administration til voksne med væksthormonmangel er ca. 0,4 timer. Efter subkutan administration opnås imidlertid halveringstider på 2-3 timer. Den observerede forskel skyldes sandsynligvis langsom absorption fra injektionsstedet efter subkutan administration.

Særlige patientgrupper
Somatropins absolutte biotilgængelighed synes at være den samme hos mænd og kvinder efter subkutan administration.

Information om somatropins farmakokinetik i geriatriske og pædiatriske populationer, hos forskellige racer og hos patienter med nyre-, lever- eller hjerteinsufficiens er enten ufuldstændig eller mangler.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I forsøg vedrørende generel toksicitet, lokal tolerance og reproduktionstoksicitet blev der ikke set klinisk relevante virkninger.

In vitro og *in vivo* genotoksicitetsforsøg på genmutationer og induktion af kromosomaberationer har været negative.

Der er set en øget kromosomskørhed i et enkelt *in vitro* forsøg med lymfocytter fra patienter i langtidsbehandling med somatropin og senere behandling med det radiomimetiske stof bleomycin. Den kliniske betydning af dette fund er uklar.

I et andet forsøg blev der ikke set stigning i kromosomabnormiteter i lymfocytter fra patienter efter langtidsbehandling med somatropin.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Alle præsentationer er anført under pkt. 2.

Præsentation 1	**Præsentation 2-4**
Pulver (hætteglas)	*Pulver (forreste kammer)*
Glycin (E640)	Glycin (E640)
Natriumdihydrogenphosphat, vandfri (E339)	Natriumdihydrogenphosphat, vandfri (E339)
Dinatriumphosphat, vandfri (E339)	Dinatriumphosphat, vandfri (E339)
	Mannitol (E 421)
Solvens (ampul)	*Solvens (bagerste kammer)*
Vand til injektionsvæsker	Vand til injektionsvæsker
	Mannitol (E421)
	Metacresol

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

2 år (præsentation 1).
3 år (præsentation 2-4).

Præsentation (Alle præsentationer er anført under pkt. 2)	**Opbevaringstid efter rekonstitution**
1	Kemisk og fysisk stabilitet for den brugsfærdige opløsning er dokumenteret i 24 timer ved 2-8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringsbetingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, med mindre rekonstitutionen er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.
2-4	Kemisk og fysisk stabilitet for den brugsfærdige opløsning er dokumenteret i 4 uger ved 2-8 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt kan præparatet opbevares i 4 uger ved 2-8 °C efter rekonstitution. Andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Før rekonstitution
Opbevares i køleskab (2-8 °C) eller i maksimalt op til 1 måned ved temperaturer på eller under 25 °C. Opbevar hætteglas og ampul/tokammerampul/fyldt pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Efter rekonstitution
Opbevares i køleskab (2-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglas/tokammer-ampul/fyldt pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Præsentation (Alle præsentationer er anført under pkt. 2)	**Beholder**
1	Pulver i et hætteglas (type I-glas) med brombutylgummiprop og 1 ml solvens i en ampul (type I-glas).
2-4	Pulver og 1 ml solvens i en tokammerampul af glas (type I-glas), adskilt af et gummistempel (brombutyl). Ampullen er forseglet i den ene ende med en gummiskive (brombutyl) og aluminiums-kapsel og i den anden ende med en gummiprop (brombutyl). Tokammerampullen leveres til brug i injektionshjælpemidlet Genotropin Pen, der kan genbruges, i hjælpemidlet Genotropin Mixer eller forseglet i en fyldt flerdosis-engangspen, GoQuick. Genotropin Penne er farvekodede, og skal bruges sammen med den tilsvarende farvekodede Genotropin tokammerampul for at give den korrekte dosis. Genotropin Pen 5 (grøn) skal anvendes sammen med Genotropin 5,0 mg ampul (grøn). Genotropin Pen 5,3 (blå) skal anvendes sammen med Genotropin 5,3 mg ampul (blå). Genotropin Pen 12 (lilla) skal anvendes sammen med Genotropin 12 mg ampul (lilla).

	5 mg fyldt GoQuick pen er farvekodet grøn. 5,3 mg fyldt GoQuick pen er farvekodet blå. 12 mg fyldt GoQuick pen er farvekodet lilla.

Pakningsstørrelser

Præsentation (Alle præsentationer er anført under pkt. 2)	**Pakningsstørrelse**
1	1 × 1,3 mg
2	1 × 5,0 mg, 5 × 5,0 mg, 20 (4 × 5 × 5,0 mg), 1 × 5,0 mg fyldt pen, 5 × 5,0 mg fyldt pen
3	1 × 5,3 mg, 5 × 5,3 mg, 1 × 5,3 mg fyldt pen, 5 × 5,3 mg fyldt pen
4	1 × 12 mg, 5 × 12 mg, 1 × 12 mg fyldt pen, 5 × 12 mg fyldt pen

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Pulveret må kun rekonstitueres med den medfølgende solvens.

Hætteglas (præsentation 1)
Rekonstituering og fortynding skal udføres i overensstemmelse med regler for god fremstillingspraksis særligt med hensyn til aseptisk fremstilling. Tilsæt solvens til hætteglasset med pulver. Opløs pulveret forsigtigt ved at rotere hætteglasset langsomt. Må ikke rystes kraftigt, da det kan forårsage denaturering af det aktive stof. Den rekonstituerede opløsning er næsten farveløs eller svagt opaliserende. Den rekonstituerede opløsning til injektion skal kontrolleres før brug, og kun klar opløsning uden partikler bør anvendes.

Tokammerampul (præsentation 2-4)
Opløsningen tilberedes ved at skrue rekonstitutionshjælpemidlet eller injektionshjælpemidlet eller GoQuick fyldt pen sammen, således at pulver og solvens blandes i tokammerampullen. Opløs stoffet forsigtigt ved at rotere ampullen langsomt. Må ikke rystes kraftigt, da det kan forårsage denaturering af det aktive stof. Den rekonstituerede opløsning er næsten farveløs eller svagt opaliserende. Den rekonstituerede opløsning til injektion skal kontrolleres før brug, og kun klar opløsning uden partikler bør anvendes.

Udførlige instruktioner for blanding og administration af det rekonstituerede Genotropin-produkt findes i indlægssedlen, afsnit 3 "Indsprøjtning af Genotropin", og i de relevante brugsanvisninger for det hjælpemiddel, som anvendes.

Når der anvendes injektionshjælpemiddel, skal nålen sættes på før rekonstitution.

Præsentation 1
Genotropin hætteglas 1,3 mg er udelukkende til engangsbrug.

Bortskaffelse
Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Tomme GoQuick fyldte penne må aldrig genfyldes og skal bortskaffes forsvarligt.

7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

1,3 mg uden konserveringsmiddel (i hætteglas): 12812
5 mg: 31085
5,3 mg: 13402
12 mg: 14654

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

8. marts 1988

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

19. oktober 2022