



Denna information är avsedd för vårdpersonal.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

GENOTROPIN 5 mg, 5,3 mg eller 12 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Somatropin (INN), rekombinant humant tillväxthormon framställt i E.coli.

Följande förpackningar är godkända och marknadsförs:

GENOTROPIN 5mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (med konserveringsmedel). En tvåkammarampull innehåller 5 mg somatropin. Efter beredning innehåller ampullen 1 ml lösning med 5 mg somatropin.

GENOTROPIN 5,3 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (med konserveringsmedel). En tvåkammarampull innehåller 5,3 mg somatropin. Efter beredning innehåller ampullen 1 ml lösning med 5,3 mg somatropin.

GENOTROPIN 12 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning (med konserveringsmedel). En tvåkammarampull innehåller 12 mg somatropin. Efter beredning innehåller ampullen 1 ml lösning med 12 mg somatropin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulvret är vitt och vätskan är klar.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Barn

Tillväxtstörning på grund av otillräcklig insöndring av endogent tillväxthormon (Growth Hormone Deficiency, GHD) och tillväxtstörning i samband med Turners syndrom eller kronisk njurinsufficiens.

Tillväxtstörning (aktuell längdstandardavvikelse (standard deviation score-SDS) <-2.5 och SDS <-1 jämfört med föräldrarnas genomsnittliga längd) hos korta barn som är födda SGA (SGA – small for gestational age, dvs små i förhållande till fostertidens längd), med födelsevikt och/eller längd < -2 SD som inte återhämtat tillväxten (height velocity-HV) SDS <0 under det senaste året) vid 4 års ålder eller senare.

Vid Prader-Willi syndrom (PWS) för att förbättra tillväxt och kroppssammansättning. Diagnosen PWS bör bekräftas med genetisk analys.

Vuxna

Substitutionsbehandling av vuxna med uttalad tillväxthormonbrist.

Vuxendebut: Patienter med uttalad tillväxthormonbrist och samtidig brist på ytterligare hormoner som följd av känd sjukdom i hypotalamus eller hypofysen och som har brist på minst ett hypofyshormon utöver prolaktin. Patienterna bör genomgå ett lämpligt stimulationstest för att påvisa eller utesluta brist på tillväxthormon.

Barndebut: Patienter med tillväxthormonbrist under barndomen p.g.a. kongenitala, genetiska, förvärvade eller idiopatiska orsaker. Patienter som behandlats för GHD under barndomen ska genomgå en ny utvärdering angående förmåga att utsöndra tillväxthormon efter avslutad longitudinell tillväxt. För patienter som med hög sannolikhet kommer att ha bestående GHD, d.v.s. av kongenitala orsaker eller sekundär GHD p.g.a. sjukdom eller skada i hypotalamus eller hypofysen, bör ett IGF-I (Insulin-like Growth Factor I) – värde SDS < -2, efter ett minst fyra veckor långt uppehåll i tillväxthormonbehandlingen vara tillräckligt för att konstatera uttalad tillväxthormonbrist.

För alla övriga patienter krävs analys av IGF-I och ett stimulationstest för tillväxthormon

4.2 Dosering och administreringsätt

Doseringen är individuell.

Subkutan injektion. Injektionsstället bör varieras för undvikande av lipoatrofi.

Barn:

Vid tillväxtstörning p g a otillräcklig insöndring av endogent tillväxthormon rekommenderas i allmänhet dosen 0,025-0,035 mg/kg kroppsvikt och dag eller 0,7-1,0 mg/m² kroppsytta och dag.

Om GHD under barndomen fortsätter upp i tonåren och tidig vuxenålder ska behandlingen fortsätta för att uppnå full kroppslig utveckling, (d.v.s. avseende kroppscomposition och benmassa). Vid uppföljning är uppnådd normal maximal benmassa, definierad som T score > -1 (d.v.s. standardiserad mot medelvärdet för maximal benmassa hos vuxna mätt med DEXA, justerat för kön och etnicitet), ett av behandlingsmålen under övergångsperioden. För dosering se avsnittet *Vuxna* nedan.

Vid *Prader-Willi syndrom* rekommenderas dosen 0,035 mg/kg kroppsvikt och dag eller 1,0 mg/m² kroppsytta och dag. Den dagliga dosen bör inte överstiga 2,7 mg. Barn som har en tillväxthastighet mindre än 1 cm per år och är nära en slutning av epifyserna bör inte behandlas.

Vid *Turners syndrom* rekommenderas dosen 0,045-0,050 mg/kg kroppsvikt och dag eller 1,4 mg/m² kroppsytta och dag.

Vid *kronisk njurinsufficiens* rekommenderas dosen 0,045-0,050 mg/kg kroppsvikt och dag (1,4 mg/m² kroppsytta och dag). Högre doser kan behövas om tillväxthastigheten är för långsam. En korrigering kan behövas efter sex månaders behandling.

Vid *tillväxtstörning hos korta barn födda SGA* rekommenderas vanligen dosen 0,035 mg/kg kroppsvikt/dag (1 mg/m² kroppsytta och dag) tills slutlig kroppslängd har uppnåtts (se avsnitt 5.1). Behandlingen ska avbrytas om tillväxthastigheten efter 1 år är lägre än +1 SDS. Behandlingen ska avbrytas om tillväxthastigheten är <2 cm/år och, om konfirmation krävs, benmognad >14 år (flickor) eller >16 år (pojkar), motsvarande slutning av epifyserna.

Rekommenderad dosering för barn

Indikation	mg/kg kroppsvikt dos per dag	mg/m ² kroppsytta dos per dag
Tillväxtstörning pga otillräcklig insöndring av endogent tillväxthormon	0,025-0,035	0,7-1,0
Prader-Willi syndrom	0,035	1,0
Turners syndrom	0,045-0,050	1,4
Kronisk njurinsufficiens	0,045-0,050	1,4
Barn födda SGA	0,035	1,0

Vuxna:

Den rekommenderade startdosen för patienter som fortsätter behandlingen med tillväxthormon efter att ha behandlats för tillväxthormonbrist under barndomen är 0,2 – 0,5 mg/dag. Dosen ökas eller minskas enligt patientens individuella behov, beräknad efter IGF-I – koncentrationen.

För patienter som börjar behandlingen som vuxna bör behandlingen starta med en låg dos, 0,15 – 0,3 mg per dag. Dostitrering sker individuellt och baseras på patientens IGF-I nivåer.

I båda fallen ska målet för behandlingen vara att uppnå IGF-I koncentrationer inom 2 SD av medelvärdet korrigerat för patientens ålder. Vid behandling av patienter med normala

IGF-I nivåer vid behandlingsstart kan dostitreringen ske upp till den övre delen av normalområdet för IGF-I (+2 SD). Kliniskt svar (effekt och biverkningar) kan också användas som stöd vid dostitrering. Det förekommer att patienter med GHD inte uppnår normala IGF-I-koncentrationer trots goda kliniska resultat. För dessa patienter behöver dosen inte höjas. Underhållsdosen behöver sällan överstiga 1,0 mg per dag. Kvinnor kan behöva högre dosering än män, särskilt om de samtidigt erhåller peroral östrogensubstitution. Män kan

uppvisa en ökad IGF-I känslighet över tiden vilket kan föranleda behov av dosreduktion. Doseringen av tillväxthormon bör kontrolleras var 6:e månad. Den fysiologiska produktionen av tillväxthormon avtar normalt med stigande ålder, varför dosen bör justeras. För patienter äldre än 60 år ska behandlingen starta med dosen 0,1-0,2 mg/dag. Dosen ökas långsamt efter varje patientens individuella behov. Minsta effektiva dos skall eftersträvas. Underhållsdosen för dessa patienter överskrider sällan 0,5 mg per dag.

4.3 Kontraindikationer

Genotropin skall inte användas vid förekomst av aktiv tumör. Terapi mot tumörer skall vara avslutad före start av behandling.

Genotropin skall inte användas för tillväxtbehandling hos barn med slutna epifyser.

Patienter med akuta kritiska sjukdomstillstånd som komplikationer efter öppen hjärtkirurgi, bukkirurgi, multipeltrauma, akut andningsinsufficiens eller liknande tillstånd skall inte behandlas med GENOTROPIN.

(För patienter som får substitutionsbehandling, se avsnitt 4.4).

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller något av hjälpämnena.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Diagnos skall bekräftas innan behandling startar. Behandling med GENOTROPIN skall initieras och följas upp av läkare med adekvat kompetens och erfarenhet.

Myosit är en mycket sällsynt biverkan som kan relateras till konserveringsmedlet metakresol. Vid myalgi eller oproportionerlig smärta vid injektionsstället, bör myosit misstänkas och om detta kan bekräftas, skall GENOTROPIN utan metakresol användas.

Somatropin kan inducera insulinresistens och hos vissa patienter hyperglykemi. Patienterna bör därför övervakas beträffande glukosintolerans. I sällsynta fall kan somatropinbehandling orsaka symptom på diabetes mellitus typ II. I de flesta fall då detta skett har riskfaktorer som övervikt (gäller även överviktiga patienter med PWS), hereditet, steroidbehandling eller tidigare nedsatt glukostolerans förekommit. Hos patienter med tidigare diagnostiserad diabetes mellitus kan dosen av diabetesläkemedel behöva justeras, när somatropin sätts in.

Under behandling med somatropin har man funnit en ökad omvandling av serum T4 till T3, vilket kan resultera i en reduktion av serum T4 och en ökning av serum T3. I allmänhet, har nivåerna av de perifera sköldkörtelhormonerna hållit sig inom referensvärdena för friska personer. Somatropins påverkan på sköldkörtelhormonnivåerna kan vara av klinisk betydelse för patienter med central subklinisk hypotyroidism, hos vilka hypotyroidism teoretiskt kan uppkomma. Omvänt kan, för patienter som får substitutionsterapi med thyroxin, mild hypertyroidism uppstå. Det är därför av särskild vikt att testa sköldkörtelfunktionen efter det att behandling med somatropin har påbörjats och efter dosjusteringar.

Vid sekundär tillväxthormonbrist till följd av behandling för malign sjukdom bör man vara uppmärksam på eventuella recidiv av grundsjukdomen.

Hos patienter med endokrina sjukdomstillstånd, bl.a. tillväxthormonbrist, föreligger en jämförelsevis ökad risk för epifysiolyt i höftleden. Barn som haltar under behandling med somatropin bör därför undersökas.

Vid kraftig eller plötslig huvudvärk, synstörningar, illamående och/eller kräkningar, bör funduskopi utföras för att utesluta papillödem. Förekomst av papillödem kan orsakas av benign intrakraniell hypertension. Om så är fallet skall behandling med tillväxthormon avbrytas. Erfarenhet av att återinsätta behandling hos dessa patienter saknas. Klinisk erfarenhet har emellertid visat att återinsatt behandling ofta är möjlig utan residiv av intrakraniell hypertension. Om behandling med tillväxthormon återinsätts ska patienten monitoreras noggrant avseende symptom på intrakraniell hypertension.

Erfarenhet från behandling av patienter över 80 år är begränsad. Äldre patienter kan vara mer känsliga för Genotropin, och kan därför möjligen i högre grad få biverkningar.

Effekterna av GENOTROPIN på tillfrisknande studerades i två placebo-kontrollerade prövningar omfattande 522 kritiskt sjuka vuxna patienter, som led av komplikationer efter öppen hjärtkirurgi, bukkirurgi, multipeltrauma eller akut andningsinsufficiens. Dödligheten var högre för patienter som behandlats med 5,3 eller 8 mg GENOTROPIN dagligen än för patienter som fått placebo, 42% mot 19%. Mot bakgrund av detta bör denna typ av patienter inte behandlas med GENOTROPIN. Information om säkerheten vid substitutionsbehandling med tillväxthormon för kritiskt sjuka patienter saknas. För patienter som behandlas med GENOTROPIN och som utvecklar likartad eller annan akut sjukdomsbild måste fördelarna med fortsatt GENOTROPIN-behandling vägas mot de potentiella riskerna.

Prader-Willi syndrom

Behandling vid Prader-Willi syndrom bör alltid kombineras med en kalorifattig kost.

Dödsfall har rapporterats i samband med behandling med tillväxthormin av barn med Prader-Willi syndrom, som hade en eller flera av följande riskfaktorer: kraftig övervikt (patienter vars vikt/längd överskrider 200 %), tidigare nedsatt lungfunktion eller sömnapné eller oidentifierad luftvägsinfektion. Risken kan vara förhöjd hos patienter med en eller flera av dessa riskfaktorer.

Barn med Prader-Willi syndrom skall utredas avseende obstruktion i övre luftvägarna, sömnapné och luftvägsinfektioner innan behandling med somatropin påbörjas.

Om patologiska fynd görs under utredning avseende obstruktion i övre luftvägarna skall barnet remitteras till öron-, näs- och halsspecialist för behandling, och andningssvårigheterna skall vara avhjälpta innan behandling med tillväxthormon påbörjas.

Alla patienter med Prader-Willi syndrom skall utredas angående sömnapné, med vedertagna metoder som polysomnografi eller oximetri över natten, innan behandling med tillväxthormon påbörjas. Patienterna skall följas noggrant om sömnapné misstänks.



Behandlingen skall avbrytas om patienten visar tecken på obstruktion i övre luftvägarna (även snarkning eller ökat snarkande), och en ny öron-, näs- och halsutredning bör göras.

Patienterna ska bevakas vad gäller tecken på luftvägsinfektioner, vilka bör diagnostiseras så tidigt som möjligt och behandlas effektivt.

Alla patienter med Prader-Willi syndrom skall också hålla noggrann viktkontroll före och under tiden för behandling med tillväxthormon.

Skolios är vanligt hos patienter med PWS. Skolios kan utvecklas hos alla barn som växer snabbt. Man bör vara observant på tecken på skolios under behandling. Behandling med tillväxthormon har inte visat sig ge en ökad incidens eller svårighetsgrad av skolios.

Erfarenheten av längre tids behandling av vuxna och patienter med PWS är begränsad.

Hos korta barn födda SGA bör andra medicinska orsaker eller behandlingar som kan förklara tillväxstörningen uteslutas innan behandling påbörjas.

Korta barn som är födda SGA

För korta barn födda SGA bör fasteinsulin och fasteglukos testas innan behandling påbörjas och därefter 1 gång per år. Patienter med ökad risk för diabetes mellitus (t.ex. hereditet för diabetes, övervikt, allvarlig insulinresistens, acanthosis nigricans) bör testas för oral glukostolerans (OGTT). Vid konstaterad diabetes skall behandling med tillväxthormon inte påbörjas. För korta barn födda SGA rekommenderas att IGF-I nivån kontrolleras innan behandling påbörjas och därefter 2 gånger per år. Om IGF-I nivåerna vid upprepade mätningar överstiger +2SD, jämfört med normala nivåer avseende ålder och pubertal status, kan IGF-I/IGFBP-3 förhållandet utgöra underlag för dosjustering.

Erfarenhet från att påbörja behandling av SGA-patienter som befinner sig nära pubertetsstart är begränsad. Därför rekommenderas inte att påbörja behandling nära pubertetsstart. Erfarenhet från behandling av patienter med Silver-Russells syndrom är begränsad.

Uppnådd vinst i tillväxt vid behandling av barn födda SGA kan gå förlorad om behandlingen avbryts innan slutlängd har nåtts.

Kronisk njurinsufficiens

Vid kronisk njurinsufficiens skall njurfunktionen vara mindre än 50%, relaterat till normal funktion, innan behandling initieras. Tillväxten skall följas under ett år innan behandling påbörjas i avsikt att verifiera tillväxtstörning. Under denna period skall konservativ behandling av njurinsufficiensen (vilket inkluderar kontroll av acidosis, hyperparatyroidism och näringsstatus) vara etablerad. Konservativ behandling av njurinsufficiens skall bibehållas under pågående behandling med tillväxthormon.

Behandlingen skall avbrytas vid transplantation.

Data på slutlängd hos patienter med kronisk njurinsufficiens, som behandlats med Genotropin, finns ännu inte tillgängliga.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har utförts enbart på vuxna.

Data från en interaktionsstudie, genomförd på vuxna med tillväxthormonbrist, indikerar att administration av somatropin kan öka clearance av substanser som metaboliseras av cytokrom P450 isoenzymer. I synnerhet kan clearance för substanser som metaboliseras via cytokrom P 450 3A4 (t ex steroider, kortikosteroider, antiepileptika och cyklosporin) öka vilket resulterar i lägre plasmanivåer för dessa substanser. Den kliniska betydelsen av detta är okänd. Se även 4.4 för patienter med diabetes mellitus och bristande sköldkörtelfunktion och 4.2 för patienter som får substitutionsbehandling med peroralt östrogen.

4.6 Graviditet och amning

Det finns ingen tillgänglig klinisk erfarenhet från behandling av gravida kvinnor.

Djurexperimentella data är inte kompletta. Behandling med GENOTROPIN skall avbrytas vid graviditet.

Under en normal graviditet sjunker nivåerna av hypofysärt tillväxthormon markant efter den 20:e havandeskapsveckan och ersätts så gott som helt med placentalt tillväxthormon vid vecka 30. Med utgångspunkt från detta, är det osannolikt att fortsatt substitutionsbehandling med somatropin skulle vara nödvändig under sista graviditetstrimestern för kvinnor med tillväxthormonrubbingar.

Det är okänt om somatropin utsöndras i modersmjölken, men absorption av intakt protein från barnets mag-tarmkanal är ytterst osannolikt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

GENOTROPIN har inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Patienter med brist på tillväxthormon karaktäriseras av reducerad extracellulär volym. När behandling med somatropin påbörjas korrigeras detta snabbt. Hos vuxna patienter är biverkningar relaterade till vätskeretention, såsom perifert ödem, stelhet i extremiteter, ledvärk, myalgi och parestesier vanliga. I allmänhet är dessa biverkningar milda till moderata, uppkommer inom de första behandlingsmånaderna och avtar spontant eller efter dosreduktion.

Frekvensen av dessa biverkningar är relaterad till den givna dosen, patienternas ålder och är troligen omvänt relaterad till patientens ålder vid vilken han eller hon först fick brist på tillväxthormon. Hos barn är sådana biverkningar ovanliga.

Hos barn är övergående lokala hudreaktioner vid injektionsstället vanliga.

Sällsynta fall av diabetes mellitus typ II har rapporterats.



Sällsynta fall av benign intrakraniell hypertension har rapporterats.

Karpaltunnelsyndrom är en ovanlig biverkan som har förekommit hos vuxna patienter.

Somatropin har givit upphov till antikroppsbildning hos ca 1% av patienterna. Bindningskapaciteten hos dessa antikroppar har varit låg och inga kliniska förändringar har satts i samband med bildandet av dessa.

Biverkningarna är listade enligt följande frekvensgrupper:

Mycket vanlig: $\geq 1/10$

Vanlig: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanlig: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Sällsynt: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$, okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Benigna och maligna neoplasmer och ospecificerad

Mycket sällsynt: Leukemi

Immunsystemet

Vanlig: Antikroppsbildning

Endokrina systemet

Sällsynt: Diabetes mellitus typ II

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig: Hos vuxna: parestesier

Mindre vanlig: Hos vuxna: karpaltunnelsyndrom. Hos barn: parestesier

Sällsynt: Benign intrakraniell hypertension

Hud och subkutan vävnad

Vanlig: Hos barn: övergående, lokala hudreaktioner

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanlig: Hos vuxna: stelhet i extremiteter, ledvärk, myalgi

Mindre vanlig: Hos barn: stelhet i extremiteter, ledvärk, myalgi

Allmänna symptom och/eller symptom vid administrationsstället

Vanlig: Hos vuxna: perifert ödem

Mindre vanlig: Hos barn: perifert ödem

Det har rapporterats att somatropin reducerar kortisolnivåerna i serum, troligen genom att påverka bärarproteiner eller genom ökat leverclearance. Den kliniska relevansen av dessa upptäckter tycks begränsad. Kortisonterapi bör dock optimeras innan behandling med Genotropin påbörjas.

Mycket få fall av leukemi har rapporterats hos barn med tillväxthormonbrist som behandlats med somatropin, men omfattningen synes vara densamma som hos barn utan tillväxthormonbrist.

Efter att Genotropin godkänts för försäljning har sällsynta dödsfall rapporterats i samband med behandling med somatropin hos patienter med Prader-Willi syndrom. Något samband har dock inte påvisats.

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. Akut överdosering leder till hypoglykemi vilket senare övergår i hyperglykemi. Överdoser över längre tidsperioder resulterar i symptom som överensstämmer med de som är kända vid överproduktion av tillväxthormon.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hypofysframlobens hormoner samt analoger

ATC-kod: H01AC01

Somatropin är ett potent ämnesomsättningshormon med betydelse för metabolismen av lipider, kolhydrater och proteiner. Hos barn med brist på endogent tillväxthormon, stimulerar somatropin längdtillväxten och ökar tillväxttakten. Hos vuxna, såväl som hos barn, bibehåller somatropin en normal kroppscomposition genom att öka kväveretentionen och stimulera skelettmuskeltillväxten samt genom att mobilisera fettdepåerna. I synnerhet påverkas visceral fettvävnad av somatropin. Somatropin ökar också lipolysen och minskar upptaget av triglycerider i kroppens fettdepåer. Serumkoncentrationer av IGF-I och IGFBP3 (Insulinlike Growth Factor Binding Protein 3) ökas med somatropin. Dessutom har följande effekter visats:

- Lipidmetabolism: Somatropin inducerar LDL-kolesterolreceptorer i levern och påverkar koncentrationen av serumlipider och lipoproteiner. I allmänhet medför tillförsel av somatropin till patienter med tillväxthormonbrist en minskning av serum LDL och apolipoprotein B. En reducering av den totala serumkolesterolnivån har också observerats.
- Kolhydratmetabolism: Somatropin ökar insulinhalten men blodsockerhalten vid fasta är vanligtvis oförändrad. Hos barn med hypopituitarism kan hypoglykemi förekomma vid fasta. Detta tillstånd förbättras med somatropin.

- Vatten- och mineralmetabolism: Tillväxthormonbrist är förknippad med minskad plasma och extracellulärvolym. Båda ökar snabbt efter behandling med somatropin. Retention av natrium, kalium och fosfor induceras av somatropin.
- Skelettmetabolism: Somatropin stimulerar omsättningen i skelettet. Långtidsadministrering av somatropin till osteopenipatienter med tillväxthormonbrist resulterar i en ökning av mineralinnehållet i skelettet och densiteten av de vikt bärande delarna.
- Fysisk arbetsförmåga: Muskelstyrka och fysisk arbetsförmåga ökar efter långtidsbehandling med somatropin. Somatropin ökar även hjärtpaciteten, men mekanismen är ännu oklar. En minskning av den perifera kärlresistensen kan medverka till denna effekt.

I kliniska studier har barn födda SGA behandlats med doser om 0,033 och 0,067 mg/kg kroppsvikt/dag tills slutlängd uppnåtts. För 56 patienter, som behandlats kontinuerligt och som uppnått slutlängd, blev den genomsnittliga skillnaden från längd vid start av behandling +1,90 SDS (0,033 mg/kg kroppsvikt/dag) och +2,19 SDS (0,067 mg/kg kroppsvikt/dag). Litteratordata angående obehandlade barn födda SGA utan tidig spontan återhämtning tyder på en senare tillväxt på 0,5 SDS. Erfarenheten från längre tids behandling är fortfarande begränsad

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgängligheten av subkutan administrerat somatropin är ca 80% både hos friska patienter och patienter med tillväxthormonbrist. En subkutan dos av 0,035 mg/kg somatropin resulterar i en plasmakoncentrationstopp (C_{max}) på mellan 13 och 35 ng/ml och t_{max} infaller efter 3-6 timmar.

Utsöndring

Medelhalveringstiden för somatropin efter intravenös administrering till vuxna med tillväxthormonbrist är ca 0,4 tim. En halveringstid på 2-3 tim uppnås emellertid efter subkutan administrering. Den observerade skillnaden beror sannolikt på den långsammare absorptionen från injektionsstället vid subkutan administrering.

Sub-populationer

Den absoluta biotillgängligheten för somatropin verkar vara densamma för män och kvinnor vid subkutan administration.

Information gällande farmakokinetiken för somatropin hos barn och äldre, i olika raser och för patienter med njur-, lever- eller hjärt-insufficiens saknas eller är ofullständig.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier beträffande allmän toxicitet, lokal tolerans och reproduktionstoxicitet har inga kliniskt relevanta effekter observerats.

Genotoxicitetsstudier *in vitro* och *in vivo* avseende genmutation och framkallande av kromosomskadande effekter har varit negativa.

Ökad kromosomfragilitet har observerats i en *in-vitro* studie på lymfocyter från patienter som under lång tid behandlats med somatropin och med tillägg av den radiomimetiska medicinen bleomycin. Den kliniska betydelsen av detta fynd är oklar.

I en annan studie, upptäcktes ingen ökad frekvens av kromosomförändringar i lymfocyterna hos patienter som under lång tid behandlats med somatropin.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Genotropin 5 mg, 5,3 mg respektive 12 mg pulver innehåller:

Pulvret (främre delen):

glycin (E640)

vattenfri, mononatriumfosfat (E339)

vattenfri, dinatriumfosfat (E339)

och mannitol (E421).

Spädningsvätskan (bakre delen):

vatten för injektionsvätskor

metakresol

mannitol (E421).

6.2 Blandbarhet

Genotropin får inte blandas med andra läkemedel och skall endast spädas med bipackat lösningsmedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Beredd lösning skall användas inom 4 veckor.



6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Före beredning: Förvaras vid 2 °C-8 °C (i kylskåp). Kan förvaras högst en månad vid högst 25 °C. Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter beredning: Förvaras vid 2 °C-8 °C (i kylskåp). Får inte frysas.

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver och 1.15 ml spädningsvätska i en tvåkammarampull av glas (typ I) med brombutylgummikolv. Ampullen är förseglad med en brombutylpropp och en aluminiumkapsyl i ena änden och med en brombutylpropp i den andra.

Förpackningsstorlekar: 1x 5 mg, 5x5 mg, 20(4x5x5 mg), 1x5,3 mg, 5x5,3 mg, 1x12 mg och 5x12 mg

Alla förpackningsstorlekar kommer inte att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

GENOTROPIN 5 mg, 5,3 mg och 12 mg i tvåkammarampull används i injektionshjälpmedel (Genotropin Pen).

Genotropin Pen: Efter insättning av tvåkammarampullen, bereds lösningen genom att Genotropin Pen skruvas ihop varvid pulver och lösningsmedel blandas. Snurra långsamt så att pulvret löses upp. Skaka inte lösningen under beredningen eftersom det kan göra att tillväxthormonet denaturerar. Se bipackad bruksanvisning.

Färdigberedd lösning är färglös eller svagt opalescent. Den färdigberedda injektionslösningen ska kontrolleras innan den används. Endast klar lösning utan partiklar ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer AB
191 90 Sollentuna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11483, 10902, 16288

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2000-08-25/1989-02-03/1992-01-10

Förnyat godkännande: 2010-02-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2010-06-22