

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Omnitrope 5 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning
Omnitrope 10 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning
Omnitrope 15 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Omnitrope 5 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning

Varje ml lösning innehåller 3,3 mg somatropin* (motsvarande 10 IE).
En cylinderampull innehåller 1,5 ml motsvarande 5 mg somatropin* (15 IE).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En ml innehåller 9 mg bensylalkohol

Omnitrope 10 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning

Varje ml lösning innehåller 6,7 mg somatropin* (motsvarande 20 IE).
En cylinderampull innehåller 1,5 ml motsvarande 10 mg somatropin* (30 IE).

Omnitrope 15 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning

Varje ml lösning innehåller 10 mg somatropin* (motsvarande 30 IE).
En cylinderampull innehåller 1,5 ml motsvarande 15 mg somatropin* (45 IE).

*framställt i *Escherichia coli* med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning, i en cylinderampull för SurePal 5, SurePal 10, SurePal 15.
Vätskan är klar och färglös.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Spädbarn, barn och ungdomar

- Tillväxtstörning på grund av otillräcklig insöndring av endogent tillväxthormon (tillväxthormonbrist, GHD).
- Tillväxtstörning i samband med Turners syndrom.

- Tillväxtstörning i samband med kronisk njurinsufficiens.
- Tillväxtstörning (den nuvarande längdens standard deviation score (SDS) $<-2,5$ och SDS <-1 jämfört med föräldrarnas genomsnittliga längd) hos korta pediatrika patienter som är födda SGA (SGA – små i förhållande till gestationsåldern), med födelsevikt och/eller -längd under -2 standardavvikelse (SD) som ej återhämtat tillväxten (tillväxthastighet (HV) SDS <0 under det senaste året) vid 4 års ålder eller senare.
- Prader-Willis syndrom (PWS), för att förbättra tillväxt och kroppssammansättning. Diagnosen PWS ska bekräftas med genetisk analys.

Vuxna

- Substitutionsbehandling av vuxna med uttalad tillväxthormonbrist.
- *Debut i vuxen ålder:* Patienter med allvarlig tillväxthormonbrist och brist på flera hormoner som en följd av känd sjukdom i hypotalamus eller hypofysen och brist på minst ett hypofyshormon utöver prolaktin. Patienterna bör genomgå en lämplig stimulationstest för att påvisa eller utesluta brist på tillväxthormon.
- *Debut i barndomen:* Patienter som hade tillväxthormonbrist under barndomen av medfödda, genetiska, förvärvade eller idiopatiska orsaker. Patienter med debut av GHD i barndomen bör åter bedömas avseende tillväxthormonsekretion efter avslutad längdtillväxt. Hos patienter med hög sannolikhet för bestående GHD, dvs. med en medfödd orsak eller GHD sekundär till en sjukdom eller skada i hypotalamus-hypofys, ska insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I) SDS <-2 utan tillväxthormonbehandling i minst 4 veckor anses vara tillräckligt bevis för uttalad GHD.

Alla andra patienter kräver mätning av IGF I och ett tillväxthormonsstimuleringsstest.

4.2 Dosering och administreringsätt

Diagnos och behandling med somatropin ska initieras och följas upp av läkare med adekvat kompetens och erfarenhet av diagnostik och behandling av patienter med tillväxtstörningar.

Dosering

Pediatrik population

Dosering och administrering ska vara individuellt anpassad.

Tillväxtstörning p.g.a. otillräcklig insöndring av endogent tillväxthormon hos pediatrika patienter

I allmänhet rekommenderas en dos av 0,025 - 0,035 mg/kg kroppsvikt och dygn eller 0,7 - 1,0 mg/m² kroppsytan och dygn. Även högre doser har använts.

När GHD som debuterat i barndomen kvarstår i tonåren bör behandlingen fortsätta för att uppnå fullständig somatisk utveckling (t.ex. kroppssammansättning, benmassa). För övervakningen anses en uppnådd maximal benmassa definierad som T score > -1 (dvs. standardiserad till genomsnittlig maximal benmassa hos vuxen mätt med dual energy X-ray absorption (DEXA) där hänsyn tas till kön och etnicitet) som ett av de terapeutiska målen under övergångsperioden. För vägledning om dosering se avsnittet om vuxna nedan.

Prader-Willis syndrom, för förbättrad tillväxt och kroppssammansättning hos pediatrika patienter

I allmänhet rekommenderas en dos på 0,035 mg/kg kroppsvikt och dygn eller 1,0 mg/m² kroppsytan och dygn. Dygnsdosen ska ej överstiga 2,7 mg. Pediatrika patienter som har en tillväxthastighet under 1 cm per år och vars epifyser är nära slutning ska ej behandlas.

Tillväxtstörning på grund av Turners syndrom

En dos på 0,045 - 0,050 mg/kg kroppsvikt och dygn eller 1,4 mg/m² kroppsytta och dygn rekommenderas.

Tillväxtstörning på grund av kronisk njurinsufficiens

En dos på 0,045 - 0,050 mg/kg kroppsvikt och dygn (1,4 mg/m² kroppsytta och dygn) rekommenderas. Högre doser kan behövas om tillväxthastigheten är för långsam. En dosjustering kan behövas efter sex månaders behandling (se avsnitt 4.4).

Tillväxtstörning hos korta pediatrika patienter födda SGA (små för gestationsåldern)

Vanligen rekommenderas en dos på 0,035 mg/kg kroppsvikt/dygn (1 mg/m² kroppsytta och dygn) tills slutlig kroppslängd har uppnåtts (se avsnitt 5.1). Behandlingen ska avbrytas om tillväxthastigheten efter det första behandlingsåret är lägre än +1 SDS. Behandlingen ska avbrytas om tillväxthastigheten är <2 cm/år och, om konfirmation krävs, benmognaden är >14 år (flickor) eller >16 år (pojkar), motsvarande slutning av epifysplattorna.

Dosrekommendationer för pediatrika patienter

Indikation	Dos i mg/kg kroppsvikt per dygn	Dos i mg/m ² kroppsytta per dygn
Tillväxthormonbrist	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Prader-Willis syndrom	0,035	1,0
Turners syndrom	0,045 - 0,050	1,4
Kronisk njurinsufficiens	0,045 - 0,050	1,4
Pediatrika patienter födda SGA (små för gestationsåldern)	0,035	1,0

Tillväxthormonbrist hos vuxna

Hos patienter som fortsätter behandlingen med tillväxthormon efter GHD som debuterat i barndomen, är den rekommenderade dosen för återstart 0,2 - 0,5 mg per dygn. Dostitrering med gradvis ökning eller minskning ska ske individuellt och baseras på patientens IGF I-nivåer.

Hos vuxna patienter med vuxendebut av GHD ska behandlingen starta med en låg dos, 0,15 - 0,3 mg per dygn. Dostitrering ska ske individuellt och baseras på patientens IGF-I-nivåer.

I båda fallen ska målet för behandlingen vara att uppnå IGF-I koncentrationer inom 2 SDS av medelvärdet korrigerat för patientens ålder. Patienter med normala IGF-I nivåer vid behandlingsstarten ska behandlas med tillväxthormon upp till den övre delen av normalområdet för IGF-I, inte överstigande 2 SDS. Kliniskt svar och biverkningar kan också användas som stöd vid dostitrering. Det är allmänt erkänt att det finns patienter med GHD som inte normaliserar IGF I-nivåerna trots en god klinisk respons, och därför inte kräver dosökning. Underhållsdosen behöver sällan överstiga 1,0 mg per dygn. Kvinnor kan behöva högre dosering än män, medan män kan uppvisa en ökad IGF-I känslighet över tiden. Detta innebär att det finns en risk att kvinnor, särskilt om de samtidigt erhåller peroral östrogensubstitution, är underbehandlade medan män är överbehandlade. Doseringen av tillväxthormon bör därför utvärderas var 6:e månad. Då den normala, fysiologiska produktionen av tillväxthormon avtar med stigande ålder kan dosen behöva minskas med tiden.

Särskilda populationer

Äldre

Hos patienter över 60 år bör behandlingen inledas med en dos på 0,1 - 0,2 mg per dygn och ökas långsamt efter den enskilda patientens behov. Den lägsta effektiva dosen ska användas. Underhållsdosen för dessa patienter överskrider sällan 0,5 mg per dygn.

Administreringsätt

Subkutan injektion. Injektionsstället ska varieras för att undvika lipoatrofi.

Anvisningar för användning och hantering 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 terapi mot tumörer måste vara avslutad före start av behandling med tillväxthormon. Behandlingen ska avbrytas vid tecken på tumörtillväxt.
- Somatropin får inte användas för tillväxtbehandling av barn med slutna epifyser.
- Patienter med akuta livshotande sjukdomstillstånd som komplikationer efter öppen hjärtkirurgi, bukkirurgi, olycksfall med multipla skador, akut andningsinsufficiens eller liknande tillstånd får ej behandlas med somatropin (angående patienter som får substitutionsbehandling, se avsnitt 4.4.).

4.4 Varningar och försiktighet

Den maximala rekommenderade dagliga dosen ska inte överskridas (se avsnitt 4.2).

Inledning av somatropinbehandling kan leda till hämning av 11 β HSD-1 och minskad kortisolnivå i serum. Vid behandling med somatotropin kan tidigare odiagnostiserad central (sekundär) hypoadrenalism detekteras och substitutionsbehandling med glukokortikoider kan vara nödvändig. Dessutom kan patienter vid substitutionsbehandling med glukokortikoider mot tidigare diagnostiserad hypoadrenalism kräva ökade underhålls- eller stressdoser efter initiering av somatropinbehandling (se avsnitt 4.5).

Användning vid oral östrogenbehandling

Om en kvinna som använder somatotropin påbörjar östrogenbehandling, kan dosen somatotropin behöva ökas för att upprätthålla de serum-IGF-1-nivåer som är normala för den åldersgruppen. Omvänt, om en kvinna på Omnitrope upphör med oral östrogenbehandling, kan dosen somatotropin behöva minskas för att undvika överskott av tillväxthormon och/eller biverkningar (se avsnitt 4.5).

Insulinkänslighet

Somatropin kan minska insulinkänsligheten. För patienter med diabetes mellitus kan insulindosen behöva justeras efter behandlingsstart med somatropin. Patienter med diabetes, glukosintolerans, eller ytterligare riskfaktorer för diabetes ska därför övervakas noga under somatropinbehandling.

Sköldkörtelfunktion

Tillväxthormon ökar omvandlingen T4 till T3, vilket kan resultera i en reduktion av serum T4 och en ökning av serum T3. De perifera sköldkörtelhormonerna har hållit sig inom referensvärdena för friska personer, men för patienter med subklinisk hypotyreoos, kan hypotyreoos teoretiskt utvecklas. Därför ska

sköldkörtelfunktionen övervakas hos alla patienter. Hos patienter med hypopituitarism på sedvanlig substitutionsterapi måste den potentiella effekten av behandling med tillväxthormon på sköldkörtelfunktionen övervakas noggrant.

Vid sekundär tillväxthormonbrist till följd av behandling för malign sjukdom bör man vara uppmärksam på eventuella recidiv av den maligna sjukdomen. Hos patienter som har överlevt cancer i barndomen och som har behandlats med somatropin efter sin första neoplasi har en ökad risk för en andra neoplasi rapporterats. Hos patienter som behandlats med strålning mot skallen för sin första neoplasi var intrakraniella tumörer, särskilt meningiom, vanligast bland sådana andra neoplasier.

Hos patienter med endokrina sjukdomstillstånd, inklusive tillväxthormonbrist, föreligger en jämförelsevis ökad risk för epifysiolyt i höftleden. Patienter som haltar under behandling med somatropin ska därför undersökas.

Benign intrakraniell hypertension

Vid kraftig eller återkommande huvudvärk, synstörningar, illamående och/eller kräkningar, bör fundoskopi utföras för att utesluta papillödem. Förekomst av papillödem kan orsakas av benign intrakraniell hypertension. Om så är fallet ska behandlingen med tillväxthormon avbrytas. Erfarenheten av att återinsätta behandling hos patienter med tidigare intrakraniell hypertension är otillräcklig. Om behandling med tillväxthormon återinsätts är det nödvändigt med noggrann övervakning avseende symtom på intrakraniell hypertension.

Leukemi

Leukemi har rapporterats hos ett litet antal patienter med tillväxthormonbrist, varav några har behandlats med somatropin. Det finns dock inga belägg för att leukemiincidensen ökar vid behandling med tillväxthormon hos patienter utan predisponerande faktorer.

Antikroppar

En liten andel av patienterna kan utveckla antikroppar mot Omnitrope. Omnitrope har orsakat bildning av antikroppar hos ca 1% av patienterna. Bindningskapaciteten hos dessa antikroppar är låg och de har ingen effekt på tillväxthastigheten. Test för antikroppar mot somatropin ska utföras hos alla patienter med oförklarlig brist på effekt.

Äldre patienter

Erfarenheten från behandling av patienter över 80 år är begränsad. Äldre patienter kan vara mer känsliga för effekten av Omnitrope, och kan därför vara mer benägna att utveckla biverkningar.

Akut livshotande sjukdom

Effekterna av somatropin på tillfrisknande studerades i två placebokontrollerade kliniska prövningar omfattande 522 kritiskt sjuka vuxna patienter, som led av komplikationer efter öppen hjärtkirurgi, bukkirurgi, olycksfall med multipla skador eller akut andningsinsufficiens. Dödligheten var högre för patienter som behandlats med 5,3 eller 8 mg somatropin dagligen än för patienter som fått placebo, 42% mot 19%. Baserat på denna information ska denna typ av patienter inte behandlas med somatropin. Eftersom det inte finns någon information tillgänglig om säkerheten vid substitutionsbehandling med tillväxthormon för kritiskt sjuka patienter, ska nyttan av fortsatt behandling i denna situation vägas mot de potentiella riskerna.

Den möjliga nyttan av behandlingen med somatropin måste vägas mot de potentiella riskerna för alla patienter som utvecklar andra eller liknande akuta och livshotande sjukdomar.

Pediatriisk population

Pankreatit

Även om det är sällsynt, ska pankreatit övervägas hos barn som får buksmärter vid behandling med somatropin.

Prader-Willis syndrom

Behandling vid Prader-Willis syndrom ska alltid kombineras med en kalorifattig kost.

Dödsfall har rapporterats i samband med behandling med tillväxthormon av pediatriiska patienter med Prader-Willis syndrom, som hade en eller flera av följande riskfaktorer: kraftig övervikt (patienter vars vikt/längd överstiger 200%), nedsatt lungfunktion eller sömnapné eller oidentifierad luftvägsinfektion i anamnesen. Risken kan vara förhöjd för patienter som har Prader-Willis syndrom och en eller flera av dessa riskfaktorer.

Innan behandling med somatropin inleds ska patienter med Prader-Willis syndrom utredas avseende obstruktion i övre luftvägarna, sömnapné och luftvägsinfektioner.

Om patologiska fynd observeras under utredning av övre luftvägsobstruktion, ska barnet remitteras till en öron-näsa-hals-specialist (ÖNH) för behandling och andningsbesvären ska ha avhjälpits innan behandlingen med tillväxthormon påbörjas.

Innan behandling med tillväxthormon påbörjas ska alla patienter med Prader-Willis syndrom utredas angående sömnapné, med vedertagna metoder som polysomnografi eller oximetri över natten och övervakas om sömnapné misstänks.

Om patienter under behandling med somatropin visar tecken på obstruktion i övre luftvägarna (inklusive debuterande eller förvärrad snarkning) ska behandlingen avbrytas och en ny ÖNH-bedömning göras.

Alla patienter med Prader-Willis syndrom ska utredas för sömnapné och följas noggrant om sömnapné misstänks. Patienter med Prader-Willis syndrom ska bevakas vad gäller tecken på luftvägsinfektioner, vilka bör diagnostiseras så tidigt som möjligt och behandlas effektivt.

Alla patienter med Prader-Willis syndrom ska också hålla noggrann viktkontroll före och under 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.

Erfarenheten av långtidsbehandling av vuxna och patienter med PWS är begränsad.

SGA (små för gestationsåldern)

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

Hos barn/ungdomar födda SGA ska fasteinsulin och fasteglukos testas innan behandling påbörjas och därefter en gång per år. Patienter med ökad risk för diabetes mellitus (t.ex. hereditet för diabetes, övervikt, allvarlig insulinresistens, acanthosis nigricans) ska testas för oral glukostolerans (OGTT). Vid konstaterad diabetes ska behandling med tillväxthormon ej påbörjas.

Hos barn/ungdomar 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 för ålder och pubertetsstadium, 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 ej att behandling inleds nära pubertetsstart. Erfarenhet från behandling av patienter med Silver-Russells syndrom är begränsad.

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

Kronisk njurinsufficiens

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

Behandlingen ska avbrytas vid njurtransplantation.

Data på slutlängd hos patienter med kronisk njurinsufficiens, som behandlats med Omnitrope, finns ännu ej tillgängliga.

Omnitrope 5 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning:

Eftersom läkemedlet innehåller bensylalkohol får det ej ges till spädbarn. Kan ge förgiftningar eller anafylaktiska reaktioner hos barn under 3 år.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med glukokortikoider hämmar de tillväxtfrämjande effekterna av Omnitrope. Patienter med ACTH-brist bör ha sin glukokortikoid-ersättningsbehandling noggrant justerad för att undvika någon hämmande effekt på tillväxten.

Tillväxthormon minskar omvandlingen av kortison till kortisol och kan avlägsna tidigare upptäckt central hypoadrenalism eller göra låga glukokortikoidutbytesdoser ineffektiva (se avsnitt 4.4).

Hos kvinnor med östrogenersättning kan en högre dos av tillväxthormon krävas för att uppnå behandlingsmålet (se avsnitt 4.4).

Data från en interaktionsstudie, genomförd på vuxna med tillväxthormonbrist, indikerar att administrering 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 steroida könshormoner, kortikosteroider, antiepileptika och ciklosporin) öka vilket resulterar i lägre plasmanivåer av dessa substanser. Den kliniska betydelsen av detta är okänd.

Se även avsnitt 4.4 för patienter med diabetes mellitus och bristande sköldkörtelfunktion och avsnitt 4.2 för patienter som erhåller substitutionsbehandling med peroralt östrogen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av somatropin i gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Somatropin rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Inga kliniska studier har utförts där ammande kvinnor behandlats med somatropin-innehållande produkter. Det är inte känt om somatropin utsöndras i bröstmjolk, men absorption av intakt protein från barnets magtarmkanal är ytterst osannolikt. Därför ska försiktighet iakttas då Omnitrope ges till ammande kvinnor.

Fertilitet

Fertilitetstudier har inte utförts med Omnitrope.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Frekvensen av dessa biverkningar är relaterad till den givna dosen, patientens ålder och är möjligen omvänt relaterad till patientens ålder när bristen på tillväxthormon debuterade. Hos pediatrika patienter är sådana biverkningar ovanliga.

Omnitrope har orsakat 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, se avsnitt 4.4.

Biverkningar förtecknade i tabellform

Tabell 1 6 visar biverkningarna rangordnade under rubrikerna för organsystemklass och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) för var och en av de indikerade tillstånden.

Kliniska studier på barn med GHD

Tabell 1

Långtidsbehandling av barn med tillväxtstörning på grund av otillräcklig insöndring av tillväxthormon

Organsystemkl	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Leukemi†			
Metabolism och nutrition Centrala och perifera nervsystemet						Diabetes mellitus typ II Parestesi*
Muskuloskelet ala systemet och bindväv			Artralgi*			Benign intrakraniell hypertension Myalgi*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället	Reaktion vid injektionsställe †§					Muskuloskelet al stelhet* Perifert ödem*
Undersökninga r						Sänkt kortisolhalt i blodet‡

*Dessa biverkningar är i allmänhet milda till måttliga, uppträder inom de första behandlingsmånaderna och avklingar spontant eller vid dosminskning. Frekvensen av dessa biverkningar är relaterad till den givna dosen, patientens ålder och är möjligen omvänt relaterad till patientens ålder när bristen på tillväxthormon debuterade.

§ Övergående reaktioner vid injektionsstället hos barn har rapporterats.

‡ Den kliniska betydelsen är okänd.

† Rapporterad hos barn med tillväxthormonbrist som behandlats med somatropin, men incidensen förefaller vara likartad den hos barn utan tillväxthormonbrist.

Kliniska studier på barn med Turners syndrom

Tabell 2

Långtidsbehandling av barn med tillväxtstörning på grund av Turners syndrom

Organsystemkl	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)						Leukemi†
Metabolism och nutrition						Diabetes mellitus typ II
Centrala och perifera nervsystemet						Parestesi* Benign intrakraniell hypertension
Muskuloskelet ala systemet och bindväv	Artralgi*					Myalgi* Muskuloskelet al stelhet*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället						Perifert ödem* Reaktion vid injektionsställe t§
Undersökninga r						Sänkt kortisolhalt i blodet‡

*Dessa biverkningar är i allmänhet milda till måttliga, uppträder inom de första behandlingsmånaderna och avklingar spontant eller vid dosminskning. Frekvensen av dessa biverkningar är relaterad till den givna dosen, patientens ålder och är möjligen omvänt relaterad till patientens ålder när bristen på tillväxthormon debuterade.

§ Övergående reaktioner vid injektionsstället hos barn har rapporterats.

‡ Den kliniska betydelsen är okänd.

† Rapporterad hos barn med tillväxthormonbrist som behandlats med somatropin, men incidensen förefaller vara likartad den hos barn utan tillväxthormonbrist.

Kliniska studier på barn med kronisk njurinsufficiens

Tabell 3

Långtidsbehandling av barn med tillväxtstörning på grund av kronisk njurinsufficiens

Organsystemkl	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)						Leukemi†
Metabolism och nutrition Centrala och perifera nervsystemet						Diabetes mellitus typ II Parestesi*
Muskuloskelet ala systemet och bindväv						Benign intrakraniell hypertension Artralgi* Myalgi* Muskuloskelet al stelhet* Perifert ödem*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället Undersökninga r		Reaktion vid injektionsställe ‡				Sänkt kortisolhalt i blodet‡

*Dessa biverkningar är i allmänhet milda till måttliga, uppträder inom de första behandlingsmånaderna och avklingar spontant eller vid dosminskning. Frekvensen av dessa biverkningar är relaterad till den givna dosen, patientens ålder och är möjligen omvänt relaterad till patientens ålder när bristen på tillväxthormon debuterade.

§ Övergående reaktioner vid injektionsstället hos barn har rapporterats.

‡ Den kliniska betydelsen är okänd.

† Rapporterad hos barn med tillväxthormonbrist som behandlats med somatropin, men incidensen förefaller vara likartad den hos barn utan tillväxthormonbrist.

Tabell 4

Långtidsbehandling av barn med tillväxtstörning på grund av att de föddes små för gestationsåldern

Organsystemkl	Mycket vanliga ass $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100,$ $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000, <$ $1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000, <$ $1/1\ 000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)						Leukemi [†]
Metabolism och nutrition						Diabetes mellitus typ II
Centrala och perifera nervsystemet						Parestesi* Benign intrakraniell hypertension
Muskuloskelet ala systemet och bindväv			Artralgi*			Myalgi* Muskuloskelet al stelhet*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället		Reaktion vid injektionsställe t [§]				Perifert ödem*
Undersökninga r						Sänkt kortisolhalt i blodet [‡]

*Dessa biverkningar är i allmänhet milda till måttliga, uppträder inom de första behandlingsmånaderna och avklingar spontant eller vid dosminskning. Frekvensen av dessa biverkningar är relaterad till den givna dosen, patientens ålder och är möjligen omvänt relaterad till patientens ålder när bristen på tillväxthormon debuterade.

§ Övergående reaktioner vid injektionsstället hos barn har rapporterats.

‡ Den kliniska betydelsen är okänd.

† Rapporterad hos barn med tillväxthormonbrist som behandlats med somatropin, men incidensen förefaller vara likartad den hos barn utan tillväxthormonbrist.

Tabell 5

Långtidsbehandling och förbättring av kroppssammansättningen hos barn med tillväxtstörning på grund av Prader Willis syndrom

Organsystemkl	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)						Leukemi [†]
Metabolism och nutrition						Diabetes mellitus typ II
Centrala och perifera nervsystemet		Parestesi*				
		Benign intrakraniell hypertension				
Muskuloskelet ala systemet och bindväv		Artralgi*				Muskuloskelet al stelhet*
		Myalgi*				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället		Perifert ödem*				Reaktion vid injektionsställe t [§]
Undersökninga r						Sänkt kortisolhalt i blodet [‡]

*Dessa biverkningar är i allmänhet milda till måttliga, uppträder inom de första behandlingsmånaderna och avklingar spontant eller vid dosminskning. Frekvensen av dessa biverkningar är relaterad till den givna dosen, patientens ålder och är möjligen omvänt relaterad till patientens ålder när bristen på tillväxthormon debuterade.

§ Övergående reaktioner vid injektionsstället hos barn har rapporterats.

‡ Den kliniska betydelsen är okänd.

† Rapporterad hos barn med tillväxthormonbrist som behandlats med somatropin, men incidensen förefaller vara likartad den hos barn utan tillväxthormonbrist.

Kliniska studier på vuxna med GHD

Tabell 6

Substitutionsbehandling av vuxna med tillväxthormonbrist

Organsystemkl	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta < 1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Metabolism och nutrition						Diabetes mellitus typ II
Centrala och perifera nervsystemet		Parestesi* Karpaltunnel-s yndrom				
Muskuloskelet ala systemet och bindväv	Artralgi*	Myalgi*				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället	Perifert ödem*					Reaktion vid injektionsställe t [§]
Undersökninga r						Sänkt kortisolhalt i blodet [‡]

*Dessa biverkningar är i allmänhet milda till måttliga, uppträder inom de första behandlingsmånaderna och avklingar spontant eller vid dosminskning. Frekvensen av dessa biverkningar är relaterad till den givna dosen, patientens ålder och är möjligen omvänt relaterad till patientens ålder när bristen på tillväxthormon debuterade.

§ Övergående reaktioner vid injektionsstället hos barn har rapporterats.

‡ Den kliniska betydelsen är okänd.

Beskrivning av valda biverkningar

Sänkta kortisolnivåer i serum

Det har rapporterats att somatropin reducerar kortisolnivåerna i serum, troligen genom att påverka bärarproteiner eller genom ökad leverclearance. Den kliniska relevansen av dessa fynd kan vara begränsad. Kortikosteroidterapi ska dock optimeras innan behandling med Omnitrope påbörjas.

Prader Willis syndrom

Sällsynta fall av plötslig död har rapporterats efter försäljningsstarten hos patienter med Prader-Willis syndrom som behandlats med somatropin, men inget orsakssamband har påvisats.

Leukemi

Fall av leukemi (sällsynta eller mycket sällsynta) har rapporterats hos barn med tillväxthormonbrist som behandlats med somatropin och ingår i erfarenheter efter godkännande för försäljning. **Det finns emellertid ingen evidens för en ökad risk för leukemi utan predisponerande faktorer, som strålning mot hjärnan eller skallen.**

Epifysiolys i höftleden och Legg Calvé Perthes sjukdom

Epifysiolys i höftleden och Legg Calvé Perthes sjukdom har rapporterats hos barn med GH. Epifysiolys i höftleden förekommer oftare vid endokrina rubbningar och Legg Calvé Perthes är vanligare vid kortväxthet. Men det är inte känt om dessa 2 patologier är vanligare eller inte under behandling med somatropin. Diagnoserna ska beaktas hos ett barn med obehag eller smärta i höft eller knä.

Övriga biverkningar

Övriga biverkningar kan betraktas som klasseffekter av somatropin, som eventuell hyperglykemi orsakad av minskad insulinkänslighet, sänkt nivå av fritt tyroxin och benign intrakraniell hypertension.

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 till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Symtom:

Akut överdosering kan initialt leda till hypoglykemi och senare övergå i hyperglykemi.

Överdoser över längre tidsperioder kan resultera i symtom 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.

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

Verkningsmekanism

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 kroppssammansättning 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 (insulinliknande tillväxtfaktor I) och IGFBP3 (insulinliknande tillväxtfaktorbindande protein 3) ökas med somatropin. Dessutom har följande effekter påvisats:

Farmakodynamiska effekter

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.

Benomsättning

Somatropin stimulerar omsättningen i skelettet. Långtidsadministrering av somatropin till osteopenipatienter med tillväxthormonbrist resulterar i en ökning av mineralinnehållet i skelettet och bentätheten i de viktbärande delarna.

Fysisk arbetsförmåga

Muskelstyrka och fysisk arbetsförmåga ökar efter långtidsbehandling med somatropin. Somatropin ökar även hjärtminutvolymen, men mekanismen är ännu inte klarlagd. En minskning av den perifera kärlresistensen kan medverka till denna effekt.

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska studier har barn/ungdomar födda SGA behandlats med doser om 0,033 och 0,067 mg/kg kroppsvikt/dygn tills slutlängd uppnått. För 56 patienter, som behandlats kontinuerligt och som (nästan) uppnått slutlängd, blev den genomsnittliga skillnaden från längden vid behandlingsstart +1,90 SDS (0,033 mg/kg kroppsvikt/dygn) och +2,19 SDS (0,067 mg/kg kroppsvikt/dygn). Litteraturdata angående obehandlade barn/ungdomar 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 subkutant administrerat somatropin är ca 80% både hos friska patienter och patienter med tillväxthormonbrist.

En subkutan dos om 5 mg Omnitrope 5 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning, till friska vuxna resulterar i plasma C_{\max} och t_{\max} på $72 \pm 28 \mu\text{g/l}$ respektive $4,0 \pm 2,0$ timmar.

En subkutan dos om 5 mg Omnitrope 10 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning, till friska vuxna resulterar i plasma C_{\max} och t_{\max} på $74 \pm 22 \mu\text{g/l}$ respektive $3,9 \pm 1,2$ timmar.

En subkutan dos om 5 mg Omnitrope 15 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning, till friska vuxna resulterar i plasma C_{\max} och t_{\max} på $52 \pm 19 \mu\text{g/l}$ respektive $3,7 \pm 1,2$ timmar.

Eliminering

Medelhalveringstiden för somatropin efter intravenös administrering till vuxna med tillväxthormonbrist är ca 0,4 timmar. En halveringstid på 3 timmar uppnås emellertid efter subkutan administrering av Omnitrope 5 mg/1,5 ml, Omnitrope 10 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning.

En halveringstid på 2,76 timmar uppnås emellertid efter subkutan administrering av Omnitrope 15 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning. Den observerade skillnaden beror sannolikt på den långsammare absorptionen från injektionsstället vid subkutan administrering.

Särskilda 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 med Omnitrope beträffande subakut toxicitet och lokal tolerans har inga kliniskt relevanta effekter observerats.

I andra studier med somatropin beträffande allmäntoxikologi, lokal tolerans och reproduktionstoxicitet har inga kliniskt relevanta effekter observerats.

Gentoxicitetsstudier med somatropin *in vitro* och *in vivo* avseende genmutationer och framkallande av kromosomrubbningar har varit negativa.

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

I en annan studie med somatropin 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

Omnitrope 5 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning

Dinatriumvätefosfatheptahydrat

Natriumdivätefosfatdihydrat

Mannitol

Poloxamer 188

Bensylalkohol

Vatten för injektionsvätskor

Omnitrope 10 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning

Dinatriumvätefosfatheptahydrat

Natriumdivätefosfatdihydrat
Glycin
Poloxamer 188
Fenol
Vatten för injektionsvätskor

Omnitrope 15 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning

Dinatriumvätefosfatheptahydrat
Natriumdivätefosfatdihydrat
Natriumklorid
Poloxamer 188
Fenol
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Omnitrope 5 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning

2 år.

Omnitrope 10 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning

18 månader.

Omnitrope 15 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning

18 månader.

Hållbarhet efter första användning

Efter den första användningen ska cylinderampullen sitta kvar i pennan och förvaras i kylskåp (2°C - 8°C) i högst 28 dagar. Förvaras och transporteras kallt (2°C - 8°C). Får ej frysas. Förvaras i originalpennan. Ljuskänsligt.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad cylinderampull

Förvaras och transporteras kallt (2°C - 8°C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar av läkemedlet under användning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1,5 ml lösning i en cylinderampull (ofärgat typ I-glas) med en kolv och en blå ring (endast för Omnitrope 15 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning) (silikoniserad brombutylgummi) på ena sidan och en skiva (brombutyl) samt en kapsyl (aluminium) på andra sidan. Cylinderampullen av glas omsluts av en ej borttagbar, genomskinlig behållare och är hopsatt med en plasmekanism med en gängad stång i ena änden.

Förpackningar om 1, 5 eller 10.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Omnitrope 5 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning, är en steril, färdigberedd lösning för subkutan injektion i en cylinderampull av glas.

Produkten är avsedd för flergångsbruk. Den ska endast administreras med SurePal 5, ett injektionshjälpmedel särskilt utvecklat för att användas med Omnitrope 5 mg/1,5 ml injektionslösning. Den ska administreras med sterila engångskanyler avsedda för injektionspennan. Patienter och vårdgivare måste få lämplig träning och instruktioner beträffande korrekt handhavande av Omnitrope cylinderampullen och pennan från läkare eller annan kvalificerad sjukvårdspersonal.

Omnitrope 10 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning, är en steril, bruksfärdig lösning för subkutan injektion fylld i en cylinderampull av glas.

Produkten är avsedd för flergångsbruk. Den ska endast administreras med SurePal 10, ett injektionshjälpmedel särskilt utvecklat för att användas med Omnitrope 10 mg/1,5 ml injektionslösning. Den ska administreras med sterila engångskanyler avsedda för injektionspennan. Patienter och vårdgivare måste få lämplig träning och instruktioner beträffande korrekt handhavande av Omnitrope cylinderampullen och pennan från läkare eller annan kvalificerad sjukvårdspersonal.

Omnitrope 15 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning, är en steril, färdigberedd lösning för subkutan injektion i en cylinderampull av glas.

Produkten är avsedd för flergångsbruk. Den ska endast administreras med SurePal 15, ett injektionshjälpmedel särskilt utvecklat för att användas med Omnitrope 15 mg/1,5 ml injektionslösning. Den ska administreras med sterila engångskanyler avsedda för injektionspennan. Patienter och vårdgivare måste få lämplig träning och instruktioner beträffande korrekt handhavande av Omnitrope cylinderampullen och pennan från läkare eller annan kvalificerad sjukvårdspersonal.

Följande är en generell beskrivning av administreringen. Tillverkarens instruktioner för varje individuell penna måste följas för laddning av cylinderampullen, fastsättning av injektionskanylen och administrering.

- Händerna ska vara tvättade.
- Om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar ska den inte användas. Innehållet måste vara klart och färglöst.
- Desinficera cylinderampullens gummimembran med en injektionstork.
- Sätt i cylinderampullen i SurePal enligt pennans bruksanvisning.
- Tvätta injektionsområdet med en alkoholservett.
- Administrera lämplig dos genom subkutan injektion med en steril kanyl avsedd för injektionspennan. Ta bort kanylen och kassera den enligt lokala riktlinjer.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Österrike

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Omnitrope 5 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning
EU/1/06/332/013

EU/1/06/332/014

EU/1/06/332/015

Omnitrope 10 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning

EU/1/06/332/016

EU/1/06/332/017

EU/1/06/332/018

Omnitrope 15 mg/1,5 ml injektionsvätska, lösning

EU/1/06/332/010

EU/1/06/332/011

EU/1/06/332/012

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 12-04-2006

Förnyat godkännande: 12-04-2011

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03/2018