

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZOMACTON 10 mg/ml, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Somatropiini*10 mg
(10 mg/ml, kun yksi injektiopullo valmistetaan käyttövalmiiksi)

* Valmistettu *Escherichia coli* -viljelmässä rekombinanttia DNA-teknologiaa käyttäen

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Zomacton on valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu kuiva-aine. Ruiskussa oleva liuotin on kirkasta ja väritöntä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zomacton on tarkoitettu käytettäväksi seuraaviin tarkoituksiin:

- riittämättömästä kasvuhormonierityksestä johtuvan kasvuhäiriön pitkäaikaishoito lapsilla
- kromosomitutkimuksella vahvistetun Turnerin oireyhtymän aiheuttaman kasvuhidastuman pitkäaikaishoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Zomacton-hoidon tulee aina tapahtua sellaisen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta kasvuhormonin vajausta sairastavien potilaiden hoidosta.

Zomactonin annostus tulee määrittää yksilöllisesti kunkin potilaan kohdalla.

Hoidon kesto on yleensä useita vuosia ja riippuu hoidolla saavutettavasta maksimihyödystä.

Kasvuhormonin anto ihon alle saattaa johtaa rasvakudoksen häviämiseen tai lisääntymiseen injektio-kohtassa. Näin ollen injektiokohtia tulee vaihdella.

Kasvuhormonin vajeus

Yleisesti ottaen suositeltava annos on 0,17–0,23 mg/kg (noin 4,9–6,9 mg/m²) viikossa jaettuna 6–7 injektioon ihon alle (mikä vastaa 0,02–0,03 mg/kg tai 0,7–1,0 mg/m² annosta vuorokaudessa injektiona ihon alle). Viikon kokonaisannos ei saa olla yli 0,27 mg/kg tai 8 mg/m² (mikä vastaa enintään noin 0,04 mg/kg annosta injektiona vuorokaudessa).

Turnerin oireyhtymä

Yleisesti ottaen suositeltava annos on 0,33 mg/kg (noin 9,86 mg/m²) viikossa jaettuna 6–7 injektioon ihon alle (mikä vastaa 0,05 mg/kg tai 1,4–1,63 mg/m² annosta vuorokaudessa injektiona ihon alle).

Valmisteluohjeet, ks. kohta 6.6.

Antotapa

Tarvittava Zomacton 10 mg/ml annos annetaan neulattomalla ZomaJet 10 -laitteella tai tavanomaisella ruiskulla.

ZomaJet 10 -laitteen käyttöä koskevat tarkemmat ohjeet, ks. laitteen mukana toimitettava vihko.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys somatropiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Somatropiinia ei saa käyttää, jos on olemassa merkkejä aktiivisesta kasvaimesta. Kallonsisäisten kasvainten on oltava inaktiivisia ja kasvainkemoterapian pitää olla loppunut ennen kuin kasvuhormonihoito voidaan aloittaa. Hoito keskeytetään, jos kasvaimen aktivoitumisesta näkyy merkkejä.

Somatropiinia ei saa käyttää kasvun edistämiseen, jos lapsen epifyysit ovat sulkeutuneet.

Somatropiinia ei pidä antaa potilaille, jotka ovat akuutisti kriittisen sairaita avosydänleikkauksen, vatsaleikkauksen, monivamman, akuutin hengitysvajauksen tai vastaavan tilan jälkeen.

Jos lapsella on krooninen munuaissairaus, somatropiinihoito on lopetettava munuaissiirron yhteydessä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Suurinta suositeltua päivittäistä annosta ei saa ylittää (ks. kohta 4.2).

Hyvin harvinaisina tapauksina on havaittu myosiittia, joka saattaa johtua säilyteaineena käytetystä metakresolista. Jos potilaalla on lihaskipua tai suhteetonta kipua injektio kohdassa, myosiitin mahdollisuus tulee ottaa huomioon. Jos myosiittiepäily vahvistuu, on käytettävä Zomacton-valmistemuotoa, joka ei sisällä metakresolia.

Prader-Willin syndroomaa sairastavat potilaat

Zomacton ei ole tarkoitettu pitkäaikaishoitoon lapsipotilailla, joilla on geenitesteillä vahvistetusta Prader-Willin oireyhtymästä johtuva kasvuhäiriö, ellei heillä ole todettu myös kasvuhormonin vajausta. Prader-Willin oireyhtymää sairastavilla lapsilla on ilmoitettu kasvuhormonihoito aloittamisen jälkeen uniapneaa ja äkkikuolemia, kun lapsilla on ollut yksi tai useampia seuraavista riskitekijöistä: vaikea lihavuus, anamneesissa ylähengitystieobstruktio, uniapnea tai tunnistamaton hengitystieinfektio.

Aivopaineen suureneminen

Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu benigniä aivopaineen suurenemista. Jos potilaalle kehittyy vaikeaa tai toistuvaa päänsärkyä, näköhäiriöitä ja pahoinvointia/öksentelua, on suositeltavaa tarkistaa silmänpohjat papillaturvotuksen varalta. Jos papillaturvotusepäily vahvistuu, benignin aivopaineen suurenemisen mahdollisuutta on harkittava ja kasvuhormonihoito on tarvittaessa lopetettava (ks. myös kohta 4.8). Tällä hetkellä ei ole tarpeeksi näyttöä tukemaan kliinisiä ratkaisuja potilailla, joiden aivopaine on lievittynyt. Jos kasvuhormonihoito aloitetaan uudelleen, kohonneen aivopaineen oireita on seurattava tarkasti.

Leukemia

Leukemiaa on ilmoitettu joillakin kasvuhormonin vajausta sairastavilla potilailla, jotka saivat somatropiinihoitoa, ja myös hoitamattomilla potilailla. Leukemian ilmaantuvuuden lisääntymisestä ei kuitenkaan ole näyttöä kasvuhormonia saavilla potilailla, kun altistavia tekijöitä ei ole.

Vasta-aineiden muodostuminen

Kuten kaikkien somatropiinivalmisteiden kohdalla, pienelle osalle potilaista saattaa kehittyä somatropiinivasta-aineita. Vasta-aineiden sitoutumiskyky on heikko, eivätkä ne vaikuta kasvunopeuteen. Somatropiinivasta-aineet on tutkittava kaikilta potilailta, joilla ei saavuteta hoitovastetta.

Kilpirauhasen vajaatoiminta

Kasvuhormonihoidon aikana ekstrapyroidaalinen T4:n muuntuminen T3:ksi lisääntyy ja voi peittää alkavan kilpirauhasen vajaatoiminnan oireet. Sen vuoksi kilpirauhastoimintaa on seurattava kaikilla potilailla. Hypopituutarismpotilailla tavanomaista korvaushoitoa on seurattava tarkasti somatropiinihoitoa annettaessa.

Diabetesta sairastavat potilaat

Koska somatropiini saattaa heikentää insuliiniherkkyyttä, on potilaita tarkkailtava glukoosi-intoleranssin varalta. Diabeetikoiden insuliiniannosta voidaan joutua muuttamaan somatropiinia sisältävän hoidon aloittamisen jälkeen. Potilaiden, joilla on diabetes tai glukoosi-intoleranssi, tilaa on seurattava tarkasti somatropiinihoidon aikana. Zomactonin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta myös, jos potilaalla on sukuanamneesin perusteella diabetesalttiutta.

Somatropiinihoidon aloitus voi johtaa 11 β HSD-1-estoon ja pienentyneeseen seerumin kortisolipitoisuuteen. Somatropiinilla hoidetuilla potilailla voi paljastua aikaisemmin havaitsematon sentraalinen (sekundaarinen) lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminta, joka vaatii glukokortikoidikorvaushoitoa. Lisäksi aiemmin todetun lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminnan vuoksi glukokortikoideilla hoidetut potilaat saattavat tarvita ylläpito- tai stressitilanneannoksen suurentamista somatropiinihoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on kallonsisäisiä leesioita

Potilailla, joilla on kallonsisäisestä leesiosta johtuva sekundaarinen kasvuhormonin vajeus, on seurattava säännöllisesti kyseisen tautiprosessin etenemisen tai uusiutumisen varalta. Niillä potilailla jotka ovat lapsena sairastaneet syövän ja ovat saaneet somatropiinihoitoa ensimmäisen syöpäkasvaimen jälkeen, on raportoitu suurentunut sekundaarinen tuumori-riski. Potilailla joita on hoidettu päähän kohdistuvalla sädehoidolla ensimmäisen syöpäkasvaimen yhteydessä, yleisimpiä kasvaimia syövän uusiutuessa olivat kallonsisäiset kasvaimet, erityisesti meningeoomat.

Zomacton-hoito tulee lopettaa, jos kasvain etenee tai uusiutuu. Jos potilaalla on anamneesissa jokin syöpätauti, relapsin merkkeihin ja oireisiin on kiinnitettävä erityistä huomiota.

Skolioosi

Skolioosin eteneminen on aina mahdollista lapsen nopean kasvun aikana. Mahdollisia skolioosin merkkejä tulee seurata somatropiinihoidon aikana.

Potilaat joilla on endokriinisiä häiriöitä

Lonkan epifysiolyyssiä voi esiintyä tavallista yleisemmin potilailla, joilla on endokriinisiä häiriöitä. Jos Zomacton-hoitoa saava potilas alkaa ontua tai valittaa lonkan tai polven kipua, lääkärin tulee arvioida hänen tilanteensa.

Leikkauksen jälkeisistä komplikaatioista kärsivät potilaat

Kasvuhormonihoidon vaikutusta toipumiseen tutkittiin kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin otettiin 522 kriittisesti sairasta aikuispotilasta. Heillä oli avosydän- tai vatsaleikkauksen jälkeisiä komplikaatioita, useita tapaturmavammoja tai akuutti hengitysvajeus.

Kasvuhormonihoitoa (5,3–8 mg/vrk annoksilla) saaneessa ryhmässä kuolleisuus oli suurempaa (42 %) kuin lumeryhmässä (19 %). Näiden tietojen perusteella näille potilaille ei tule antaa kasvuhormonihoitoa. Kasvuhormonikorvaushoidon turvallisuudesta potilailla, joilla on akuutti kriittinen sairaus, ei ole tietoja. Näin ollen hoidon jatkamisen etuja tulee tällaisessa tilanteessa punnita suhteessa mahdollisiin haittoihin.

Neulattoman ZomaJet 10 -laitteen avulla annettavan Zomacton 10 mg/ml hoidon paikallista siedettävyyttä tutkittiin ennen myyntiluvan saamista 12 viikon pituisessa tutkimuksessa, johon osallistui vain valkoihoisia lapsia. Vaikkakin harvinaista, pankreatiittia on epäiltävä somatropiinihoitoa saaneilla potilailla, etenkin lapsilla, joilla esiintyy vatsakipua.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen glukokortikoidihoito heikentää somatropiinivalmisteiden kasvua edistävää vaikutusta. ACTH-puutoksesta kärsivien potilaiden korvaushoidon glukokortikoidiannostus tulisi säätää huolellisesti kasvua heikentävän vaikutuksen välttämiseksi.

Kasvuhormoni vähentää kortisonin muuttumista kortisoliksi ja saattaa paljastaa aikaisemmin havaitsemattoman sentraalisen lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminnan tai johtaa pienten glukokortikoidikorvaushoidon annosten tehottomuuteen (ks. kohta 4.4).

Suuret annokset androgeenejä, estrogeenejä tai anabolisia steroideja saattavat nopeuttaa luun kypsymistä ja vähentää siten lopullista pituuskasvua.

Somatropiini saattaa laukaista insuliiniresistenssin, joten insuliiniannosta on ehkä muutettava, jos diabeetikko käyttää samanaikaisesti Zomacton-hoitoa.

Kasvuhormonin vajausta sairastavilla aikuisilla tehdyn yhteisvaikutustutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että somatropiinin anto saattaa suurentaa tunnetusti CYP450-isoentsyymien välityksellä metaboloituvien aineiden puhdistumaa. CYP3A4-välitteisesti metaboloituvien aineiden (esim. sukupuolihormonit, kortikosteroidit, epilepsialäkkeet ja siklosporiini) puhdistuma saattaa suurentua erityisen paljon, jolloin kyseisten aineiden pitoisuudet plasmassa pienenevät. Ilmiön kliinistä merkitystä ei tunneta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskauden aikaisesta altistumisesta Zomactonille ei ole saatavilla kliinistä tietoa.

Zomactonin käytöstä eläimillä tiineyden aikana ei ole tietoa. (Ks. kohta 5.3.)

Zomactonin käyttö ei ole suositeltavaa raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Somatropiinia sisältävillä valmisteilla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia imettävillä naisilla. Ei tiedetä, erittyykö somatropiini ihmisen rintamaitoon. Tästä syystä on noudatettava varovaisuutta, jos somatropiinivalmistetta annetaan imettäville naisille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Somatropiinia sisältävillä valmisteilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kasvuhormonin anto ihon alle saattaa johtaa rasvakudoksen häviämiseen tai lisääntymiseen tai piste-mäiseen verenvuotoon ja mustelmanmuodostukseen injektiokohdassa.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, < $1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, < $1/1\,000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)
Hyvän- ja pahanlaatuiset ja kasvaimet			pahanlaatuiset kasvaimet, kasvaimet		Leukemia (lapsilla)
Veri ja imukudos			anemia		
Immuunijärjestelmä		vasta-ainemuodostus			
Umpieritys		hypotyreoidismi			
Aineenvaihdunta	lievä	heikentynyt	hypoglykemia,	tyypin 2	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, < $1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, < $1/1\,000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)
ja ravitseminen	hyperglykemia (aikuisilla)	glukoosin sieto (lapsilla)	hyperfosfatemia	diabetes	
Psyykkiset häiriöt			persoonallisuushäiriöt		
Hermosto	päänsärky (aikuisilla), parestesiat (aikuisilla)	päänsärky, hypertonia, unettomuus (aikuisilla)	uneliaisuus, nystagmus	neuropatia, aivopaineen nousu, unettomuus (lapsilla), parestesiat (lapsilla)	
Silmät			papillaturvotus, diplopia		
Kuulo ja tasapainoelin			kiertoaiheisuus		
Sydän			takykardia, hypertensio (aikuisilla)	hypertensio (lapsilla)	
Ruoansulatuselimistö			oksentelu, vatsakipu, ilmavaivat, pahoinvointi	ripuli	
Iho ja ihonalainen kudos			lipodystrofia, ihoatrofia, eksfoliativinen dermatiitti, urtikaria, hirsutismi, iohypertrofia		
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelkipu (aikuisilla), lihaskipu (aikuisilla)	nivelkipu (lapsilla), lihaskipu (lapsilla) raajojen jäykkyys (aikuisilla)	lihaskiertyminen, luukipu, rannekanavaoireyhtymä, raajojen jäykkyys (lapsilla)		
Munuaiset ja virtsatiet			virtsaikontinenssi, hematuria, polyuria, pollakisuria, virtsan poikkeavuudet		
Sukupuolielimet ja rinnat			emätinvuoto, gynekomastia (aikuisilla)		gynekomastia (lapsilla)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	edeema (aikuisilla), perifeerinen edeema (aikuisilla)	edeema (lapsilla), perifeerinen edeema (lapsilla), injektiokohdan reaktiot, astenia	heikotus, injektiokohdan atrofia, injektiokohdan verenvuoto, injektiokohdan kovettuma,		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, < $1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, < $1/1\,000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)
			hypertrofia		
Tutkimukset				munuaisten toimintakoe-tulosten poikkeavuus	

Kauppaantuonnin jälkeen on raportoitu pankreatiittia kasvuhormonihoidon yhteydessä (esiintyvyys tuntematon).

Somatropiinivasta-aineet: somatropiini saattaa proteiinina aiheuttaa vasta-ainemuodostusta. Vasta-aineita on havaittu osalla hoitoa saaneesta populaatiosta valmistesta riippuen. Vasta-aineiden sitoutumiskyky ja niiden pitoisuudet ovat yleensä matalia, eivätkä ne ole kliinisesti merkittäviä. Somatropiinivasta-ainetesti on kuitenkin tehtävä, jos somatropiinilla ei saavuteta hoitovastetta.

Leukemia: leukemiaa on ilmoitettu (hyvin harvoin) markkinoille tulon jälkeen kasvuhormonin vajausta sairastavilla lapsilla, joista jotkut saavat somatropiinihoitoa. Leukemiariski ei näytä kuitenkaan olevan suurentunut niillä, joilla ei ole altistavia tekijöitä.

Reisiluun pään epifysiolyysiä ja Legg–Calvé–Perthesin tautia on ilmoitettu kasvuhormonihoidon saavilla lapsilla. Reisiluun pään epifysiolyysiä esiintyy tavallista yleisemmin potilailla, joilla on umpierityshäiriöitä, ja Legg–Calvé–Perthesin tauti on yleisempi lyhytkasvuksilla potilailla. Ei kuitenkaan tiedetä, ovatko nämä kaksi sairautta yleisempiä somatropiinihoidon aikana vai eivät. Diagnoosiepäilyyn tulee herätä, jos potilaalla on epämiellyttäviä tuntemuksia tai lonkka- ja/tai polvikipua.

Muita haittavaikutuksia voidaan pitää luokkavaikutuksena kuten insuliinherkkyyden heikkenemisestä johtuva hyperglykemia, vapaan tyroksiinin pitoisuuden pieneneminen ja mahdollinen hyvänlaatuisen aivopaineen kehittyminen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Zomactonin suositusannosta ei saa ylittää.

Zomacton-yliannoksia ei ole ilmoitettu, mutta akuutti yliannos saattaa johtaa ensin hypoglykemiaan ja sen jälkeen hyperglykemiaan.

Suositusannokset ylittävien Zomacton-annosten pitkäaikaisen, toistuvan käytön vaikutuksia ei tunneta. Tällainen käyttö saattaa kuitenkin aiheuttaa oireita ja merkkejä, jotka vastaavat liiallisten ihmisen kasvuhormonipitoisuuksien tunnettuja vaikutuksia (esim. akromegaliaa).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Somatropiini ja somatropiiniagonistit
ATC-koodi: H01AC01

Farmakodynamiikka

Lääkkeen aminohappojärjestys, ketjupituus (191 aminohappoa) ja farmakokinetiikka ovat täsmälleen samanlaiset kuin ihmisen aivolisäkkeen tuottaman kasvuhormonin. Zomactonin farmakologiset vaikutukset ovat todennäköisesti samat kuin endogeenisenkin hormonin vaikutukset.

Luusto

Kasvuhormoni aikaansaa ihmisellä luuston yleisesti ottaen tasapainoista kasvua. Lapsilla, joilla on vahvistettu olevan kasvuhormonin vajuus, on todettu eksogeenisen Zomactonin käytön jälkeen lineaarisen kasvun voimistumista. Zomactonin käytön jälkeen havaittava pituuskasvu johtuu pitkien luiden epifyysilevyihin kohdistuvasta vaikutuksesta. Jos lapsen kasvuhormonipitoisuudet ovat riittämättömät, Zomacton nopeuttaa kasvua ja suurentaa IGF-1-pitoisuuksia (IGF-1 = insuliinin kaltainen kasvutekijä eli somatomediini C) samaan tapaan kuin aivolisäkkeperäinen ihmisen kasvuhormonihoito. Myös seerumin AFOS-pitoisuuksien keskiarvo suurenee.

Muut elimet ja kudokset

Kasvuhormoni aikaansaa myös muissa kudoksissa koon suurenemista, joka on suhteessa ruumiinpainon kokonaiskasvuun. Sen aiheuttamia muutoksia ovat sidekudosten, ihon ja sen apuelinten kasvun voimistuminen, luustolihasen suureneminen solujen määrän ja koon kasvun vuoksi, kateenkorvan kasvu, maksan suureneminen ja sen solujen proliferaation lisääntyminen sekä sukurauhasten, lisämunuaisten ja kilpirauhasen vähäinen suureneminen.

Kasvuhormonikorvaushoidon yhteydessä ei ole ilmoitettu ihon tai litteiden luiden epäsuhtaista kasvua eikä sukupuolisen kypsymisen nopeutumista.

Proteiini-, hiilihydraatti- ja lipidimetabolia

Kasvuhormonilla on tyypeä säästävä vaikutus, ja se lisää aminohappojen kuljetusta kudoksiin. Molemmat prosessit lisäävät proteiinisynteesiä. Kasvuhormoni vähentää hiilihydraattien käyttöä ja lipogeneesiä. Suuria annoksia käytettäessä tai insuliinin puuttuessa kasvuhormoni on diabetogeeninen ja aikaansaa yleensä paaston aikana havaittavia vaikutuksia (ts. huono hiilihydraattien sieto, lipogeneesin estyminen, rasvan mobilisaatio ja ketoosi).

Mineraalimetabolia

Kasvuhormonihoidon jälkeen esiintyy natriumin, kaliumin ja fosforin kertymistä kudoksiin. Kalsiumin eliminoituminen munuaisteitse lisääntyy, mutta sen tehostunut imeytyminen suolesta kompensoi tätä vaikutusta. Zomacton-hoitoa tai ihmisen kasvuhormonihoitoa saavien potilaiden seerumin kalsiumpitoisuudet eivät muutu merkittävästi. Seerumin epäorgaanisten fosfaattipitoisuuksien on todettu suurenevan sekä Zomacton-hoidon että ihmisen kasvuhormonihoidon jälkeen. Näiden mineraalien kertyminen elimistöön osoittaa, että niiden tarve on suurentunut kudossynteesin aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

24 tervettä aikuista sai 1,67 mg somatropiinia joko tavanomaisena injektiona ihon alle tai neulatommalla ZomaJet 10 -laitteella. Plasman huippupitoisuudet, noin 20 ng/ml, todettiin 3,5–4 tunnin kuluttua lääkkeen annostelusta.

Kun lääke annettiin neulatommalla ZomaJet 10 -laitteella, terminaalisen puoliintumisajan todettiin oleva 2,6 h. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että imeytymisprosessilla on nopeutta rajoittava vaikutus.

Muita somatropiinia sisältäviä valmisteita koskevat tiedot viittaavat siihen, että ihon alle annettun somatropiinin biologinen hyötyosuus on terveillä aikuisilla noin 80 % ja että sekä maksa että

munuaiset osallistuvat tärkeässä määrin lääkkeen eliminaation yhteydessä tapahtuvaan proteiini-kataboliaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Geeniteknologian avulla tuotettu somatropiini on täsmälleen samanlaista kuin ihmisen aivolisäkkeen tuottama endogeeninen kasvuhormoni. Sen biologiset ominaisuudet ovat samanlaiset, ja sitä käytetään yleensä fysiologisina annoksina. Näin ollen farmakologista turvallisuutta, lisääntymistoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty, sillä valmisteella ei todennäköisesti ole tällaisia vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine:

Mannitoli

Dinatriumfosfaattidodekahydraatti

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti

Liuotin:

Metakresoli

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Käyttöönvalmistuksen jälkeen liuos säilytetään jääkaapissa (2 °C–8 °C) enintään 28 päivän ajan.

Käyttöönvalmistuksen jälkeen injektiopullot tulee säilyttää pystyasennossa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkevalmisteen säilytys käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Zomacton on pakattu eri pakkauksiin kansallisesta hyväksynnästä riippuen.

a) Pakkaukset neulan avulla annettavia injektioita varten:

Kuiva-aine: Tyypin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa suljin (kumi, halobutyylipolymeeri), alumiinisinetti ja repäisykorkki (muovia).

Liuotin: Tyypin I lasista valmistettu ruisku, jossa kärjen suojus (kumi, halobutyylipolymeeri), männän tulppa (kumi, halobutyylipolymeeri) ja liuottimen siirtolaite (polykarbonaatti).

Pakkaukset: 1, 3 ja 5

b) Pakkaukset neulattomalla ZomaJet 10 -laitteella tapahtuvaa annostelua varten:

Kuiva-aine: Tyypin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa suljin (kumi, halobutyylipolymeeri), alumiinisinetti ja repäisykorkki (muovia).

Liutin: Tyypin I lasista valmistettu ruisku, jossa kärjen suojus (kumi, halobutyylipolymeeri), männän tulppa (kumi, halobutyylipolymeeri) ja injektiopullon adapteri (polykarbonaatti ja silikonikumi).

Pakkaukset: 1, 3 ja 5

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttöönvalmistus

Kuiva-aine valmistetaan aina käyttöön lisäämällä ruiskun sisältämä liutin injektiopulloon.

Tarkemmat käyttöönvalmistusohjeet, ks. pakkausseloste.

Seuraavassa kuvataan yleisluontoisesti, miten käyttöönvalmistus ja annostelu tapahtuu.

Käyttöönvalmistuksessa on noudatettava hyviä käytäntöjä etenkin aseptiikan suhteen.

1. Pese kädet.
2. Repäise injektiopullon keltainen, muovinen suojakorkki pois.
3. Pyyhi injektiopullon tulppa antiseptisellä liuksella, jotta sisältö ei kontaminoituisi.
4. Aseta injektiopullon adapteri tai liuksen siirtolaite injektiopullon keskikohdalle siirtokanyyli alaspäin ja paina sitä lujasti alas, kunnes se naksahtaa paikalleen. Poista adapterin korkki.
5. Ota ruisku esiin. Poista harmaa korkki. Aseta ruisku adapteriin/siirtolaitteeseen ja ruiskuta liutin hitaasti injektiopullon seinää pitkin, jotta vaahtoa ei muodostuisi.
6. Aseta adapterin/siirtolaitteen korkki taas paikalleen adapteriin/siirtolaitteeseen.
7. Pyörittele injektiopulloa kevyesti muutaman kerran, kunnes sisältö on liennut täysin. Älä ravista, sillä tällöin vaikuttava aine saattaa denaturoitua.
8. Jos liuos on sameaa tai siinä on hiukkasia, sitä ei saa käyttää. Jos jääkaappikylmä liuos on sameaa, sen annetaan lämmitä huoneenlämpöiseksi. Jos liuos on edelleen sameaa, injektiopullo ja sen sisältö tulee hävittää.

Sisällön on oltava käyttöönvalmistuksen jälkeen kirkasta ja väritöntä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käyttöönvalmistus injektiopullon adapterin avulla ZomaJet 10 -laitetta käytettäessä



Vaihe 1
Poista Zomacton-injektiopullon keltainen korkki.



Vaihe 2
Aseta injektio-pullon adapteri injektiopullon keskelle niin, että sen neula osoittaa alaspäin. Paina lujasti alas, kunnes adapteri naksahtaa paikalleen.



Vaihe 3 ja 4
Poista ruiskun harmaa korkki ja adapterin valkoinen korkki



Vaihe 5
Aseta injektio-pullo tasaiselle alustalle ja ota kiinni sen adapterista. Aseta ruisku injektio-pullon adapteriin ja paina se lujasti alas.



Vaihe 6
Paina hitaasti ruiskun mäntää. Varmista, että kaikki liuos menee injektiopulloon.



Vaihe 7
Pidä kiinni injektiopullosta ja vedä ruisku lujalla otteella pois. Ruiskun adapteri jää paikalleen.



Vaihe 8
Aseta adapterin valkoinen korkki taas paikoilleen ja paina sitä lujasti, kunnes se naksahtaa paikalleen.

Vaihe 9

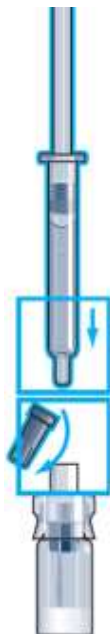
Pyörittele sitten injektiopulloa kevyesti, kunnes kuiva-aine liukenee täysin ja muodostuu väritön, kirkas liuos. Aseta käyttöönvalmistettu Zomacton-injektiopullo pystyasennossa jääkaappiin (2 °C–8 °C). Älä ravista, äläkä sekoita voimakkaasti. Jos liuos on sameaa tai siinä on hiukkasia, injektiopullo ja sen sisältö tulee hävittää. Jos jääkaappikylmä liuos on sameaa, sen annetaan lämmetä huoneenlämpöiseksi. Jos liuos on edelleen sameaa, injektiopullo ja sen sisältö tulee hävittää.

Käyttöönvalmistus liuottimen siirtolaitteen avulla, kun lääke pistetään tavanomaisella ruiskulla



Vaihe 1

Poista Zomacton-injektiopullon keltainen korkki. Aseta liuottimen siirtolaite injektiopullon keskelle niin, että sen neula osoittaa alaspäin. Paina lujasti alas, kunnes siirtolaite naksahtaa paikalleen.



Vaihe 2

Poista liuottimen siirtolaitteen valkoinen korkki ja ruiskun harmaa korkki.



Vaihe 3

Aseta injektiopullo tasaiselle alustalle ja ota kiinni liuottimen siirtolaitteesta. Aseta ruisku liuottimen siirtolaitteeseen ja paina se lujasti alas. Paina hitaasti ruiskun mäntää. Varmista, että kaikki liuos menee injektiopulloon.



Vaihe 4

Pidä kiinni injektiopullostasi ja vedä ruisku lujalla otteella pois. Liuottimen siirtolaite jää paikoilleen. Aseta liuottimen siirtolaitteen korkki paikoilleen.

Vaihe 5

Pyörittele sitten injektiopullosi kevyesti, kunnes kuiva-aine liukenee täysin ja muodostuu väritön, kirkas liuos. Aseta käyttöönvalmistettu Zomacton-injektiopullo pystyasennossa jääkaappiin (2 °C–8 °C). Älä ravista, äläkä sekoita voimakkaasti. Jos liuos on sameaa tai siinä on hiukkasia, injektiopullo ja sen sisältö tulee hävittää. Jos jääkaappikylmä liuos on sameaa, sen annetaan lämmetä huoneenlämpöiseksi. Jos liuos on edelleen sameaa, injektiopullo ja sen sisältö tulee hävittää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ferring Lääkkeet Oy
PL 23
02241 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25267

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.12.2008 / 15.6.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.6.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zomacton 10 mg/ml, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Somatropin*.....10 mg

(10 mg/ml efter beredning till en injektionsflaska)

*Tillverkat i *Escherichia coli* -celler med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Zomacton är ett vitt till benvitt lyofiliserat pulver. Spädningsvätskan i sprutan är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zomacton är indicerat för:

- långtidsbehandling hos barn med tillväxtstörning som beror på nedsatt eller upphävd insöndring av hypofysärt tillväxthormon
- långtidsbehandling av tillväxt-retardation beroende på genetiskt konfirmerat Turners syndrom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Zomacton ska endast ske under övervakning av en kvalificerad läkare med erfarenhet av behandling av patienter med tillväxthormonbrist.

Dosering och administreringsschema av Zomacton ska vara individuell för varje patient.

Behandlingstiden sträcker sig vanligen över flera år, beroende på det maximalt uppnåeliga terapeutiska nyttan.

Administrering av tillväxthormon genom subkutan injektion kan ge upphov till reducerad eller ökad mängd fettvävnad vid injektionsstället. Injektionsstället bör därför varieras.

Tillväxthormonbrist

Vanligen rekommenderas en dos på 0,17–0,23 mg/kg kroppsvikt per vecka (ca 4,9 mg/m²-6,9 mg/m² kroppsytta) och veckodosen fördelad över 6–7 subkutana injektioner (motsvarande en daglig injektion på 0,02–0,03 mg/kg kroppsvikt eller 0,7–1,0 mg/m² kroppsytta). En total veckodos på 0,27 mg/kg eller 8 mg/m² kroppsytta får inte överskridas (motsvarar dagliga injektioner överrensstämmande med ca 0,04 mg/kg).

Turners syndrom

Vanligtvis rekommenderas en dos av 0,33 mg/kg kroppsvikt (ca 9,86 mg/m² kroppsytta) per vecka och veckodosen fördelad över 6–7 subkutana injektioner (motsvarande en daglig injektion på 0,05 mg/kg kroppsvikt eller 1,40–1,63 mg/m² kroppsytta).

Instruktioner för handhavande, se avsnitt 6.6.

Administrering

Erforderlig dos Zomacton administreras med ZomaJet 10, ett injektionshjälpmedel utan nål, eller med en konventionell injektionsspruta.

Instruktion för användning av ZomaJet 10 finns i en broschyr bifogad med hjälpmedlet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot somatropin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Somatropin får ej användas vid påvisad aktiv malign tumör. Innan behandling med tillväxthormonterapi påbörjas ska intrakraniell neoplasm vara inaktiverad och tumörbehandlingen vara avslutad. Behandlingen ska avbrytas om det finns några tecken på tumörtillväxt.

Somatropin ska inte användas för tillväxtökning hos barn med slutna epifyser.

Patienter med akuta kritiska sjukdomstillstånd som komplikationer efter öppen hjärtkirurgi, bukkirurgi, multipeltrauma, akut andningsinsufficiens eller liknande tillstånd ska ej behandlas med somatropin.

Behandling med somatropin ska sättas ut vid njurtransplantation hos barn med kronisk njursjukdom.

4.4 Varningar och försiktighet

Den högsta rekommenderade dagliga dosen får inte överskridas (se avsnitt 4.2).

Mycket sällsynta fall av myosit har observerats vilket kan bero på att metakresol använts som konserveringsmedel. Om myalgi eller kraftig smärta upplevs vid injektionsstället, ska myosit övervägas, och om det konfirmeras, ska Zomacton utan metakresol användas.

Patienter med Prader Willi-syndrom

Zomacton ska inte användas för långtidsbehandling hos barn med tillväxtstörning som beror på genetiskt konfirmerat Prader Willi-syndrom om de inte dessutom har diagnostiserats tillväxthormonbrist. Det finns rapporter om sömnapné och plötslig död efter påbörjad behandling med tillväxthormon hos barn med Prader Willi-syndrom som hade en eller fler av följande riskfaktorer: svår fetma, sjukdomshistoria med övre luftvägsobstruktion eller sömnapné eller oidentifierad infektion i andningsvägarna.

Intrakraniell hypertension

Sällsynta fall av benign intrakraniell hypertension har rapporterats. Vid kraftig eller återkommande huvudvärk, synstörningar och illamående/kräkningar bör funduskopi utföras för att utesluta papillödem. Om papillödem bekräftas, bör diagnosen benign intrakraniell hypertension beaktas och om lämpligt bör behandling med tillväxthormon avbrytas (se också avsnitt 4.8). För närvarande är bevis bristfälliga för att användas som kliniskt beslutsstöd för patienter med tillbakagången intrakraniell hypertension. Om tillväxthormonbehandling återinsätts är noggrann uppföljning av symtom på intrakraniell hypertension nödvändig.

Leukemi

Leukemi har rapporterats hos ett litet antal patienter med tillväxthormonbrist som behandlats med somatropin, liksom hos obehandlade patienter. Det finns emellertid inga bevis på att leukemifrekvensen ökar hos patienter utan riskfaktorer som får tillväxthormon.

Utveckling av antikroppar

Som med alla somatropininnehållande läkemedel, kan en liten del av patienterna utveckla antikroppar mot somatropin. Bindningskapaciteten av dessa antikroppar är låg och de har ingen effekt på tillväxthastighet. Antikroppstest bör utföras hos alla patienter som inte svarar på behandlingen.

Hypotyreos

Tillväxthormon ökar den extratyroidala omvandlingen av T4 till T3 och kan därmed demaskera begynnande hypotyreos. Sköldkörtelfunktionen ska därför testas hos alla patienter. Hos patienter med hypopituitarism måste standardsubstitutionsterapi övervakas noggrant vid somatropinbehandling.

Patienter med diabetes mellitus

Då tillväxthormon kan inducera insulinresistens bör patienten undersökas med avseende på tecken på glukosintolerans. Hos patienter med diabetes mellitus kan insulindosen behöva justeras efter påbörjad somatropinbehandling. Patienter med diabetes eller glukosintolerans ska övervakas noga under somatropinbehandling. Zomacton ska också användas med försiktighet hos patienter med familjärt anlag för sjukdomen.

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).

Patienter med intrakraniell lesion

Hos patienter med tillväxthormonbrist sekundärt till intrakraniell lesion, rekommenderas täta kontroller med avseende på försämring eller återfall av den bakomliggande sjukdomsprocessen. En ökad risk för en sekundär tumör har rapporterats hos patienter som överlevt cancer i barndomen och behandlats med somatropin efter den första tumören. Intrakraniella tumörer, särskilt meningiom, var den vanligaste formen hos patienter som behandlats med strålning av huvudet för sin första tumör.

Avbryt behandlingen med Zomacton om försämring eller återfall av lesionen inträffar. Hos patienter med tidigare maligna sjukdomar bör man vara särskilt uppmärksam på tecken eller symtom på recidiv.

Skolios

Skolios kan utvecklas hos barn som växer snabbt. Tecken på skolios ska monitoreras under behandling med somatropin.

Patienter med endokrina rubbningar

Förskjutning av lärbenshalsens epifys kan förekomma oftare hos patienter med endokrina rubbningar. Hos patienter som behandlas med Zomacton och utvecklar hålda eller klagar över smärta i höft eller knä ska utredning göras av läkare.

Patienter med komplikationer efter kirurgi

Effekterna av behandling med tillväxthormon 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 (42% mot 19%) för patienter som behandlats med tillväxthormon (doser 5,3 till 8 mg/dag) än för patienter som fått placebo. Mot bakgrund av detta bör denna typ av patienter inte behandlas med tillväxthormoner. Eftersom information om säkerheten vid substitutionsbehandling med tillväxthormon för kritiskt sjuka patienter saknas, måste fördelarna med fortsatt behandling vägas mot de potentiella riskerna hos kritiskt sjuka patienter.

Lokal tolerabilitet vid administrering av Zomacton 10 mg/ml med nålfritt ZomaJet 10 har studerats i en 12 veckors studie med endast kaukasiska barn innan marknadsföringen. Även om pankreatit är sällsynt bör risken beaktas hos somatropin-behandlade patienter, särskilt barn som utvecklar buksmärta.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig behandling med glukokortikoider hämmar de tillväxtfrämjande effekterna av Zomacton. 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 avslöja tidigare upptäckt central hypoadrenalism eller göra låga doser av glukokortikoid-ersättningsbehandling ineffektiva (se avsnitt 4.4).

Höga doser av androgener, östrogener eller anabola steroider kan påskynda benmognad och kan därmed minska den totala tillväxtökningen.

Eftersom somatropin kan inducera insulinresistens kan insulindosen behöva justeras hos diabetespatienter vid samtidig Zomacton-behandling.

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 P450 3A4 (t ex steroider, kortikosteroider, antiepileptika och cyklosporin) öka vilket resulterar i lägre plasmanivåer för dessa substanser. Den kliniska betydelsen av detta är okänd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Det finns inga kliniska data för gravida kvinnor som exponerats för Zomacton. Det finns inga data från användningen av Zomacton i dräktiga djur (se avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter). Zomacton rekommenderas därför inte vid graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Inga kliniska studier har utförts med produkter innehållande somatropin hos ammande kvinnor. Det är inte känt huruvida somatropin utsöndras i bröstmjölks. Man bör därför iaktta varsamhet när produkter innehållande somatropin administreras till ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Produkter innehållande somatropin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Administrering av tillväxthormon genom subkutan injektion kan ge upphov till reducerad eller ökad mängd fettvävnad samt blödning eller blåmärke vid injektionsstället.

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade			neoplasier, även maligna		(barn) leukemi
Blodet och lymfsystemet			anemi		
Immunsystemet		antikroppsbildning			
Endokrina systemet		hypotyroidism			
Metabolism och nutrition	(vuxna) mild hyperglykemi	(barn) nedsatt glukostolerans	hypoglykemi, hyperfosfatemi	diabetes mellitus typ II	
Psykiska störningar			personlighetsstörningar		
Centrala och perifera nervsystemet	(vuxna) huvudvärk, (vuxna) parestesier	huvudvärk, hypertension, (vuxna) insomni	somnolens, nystagmus	neuropati, ökat intrakraniellt tryck, (barn) insomni, (barn) parestesier	
Ögon			papillödem, diplopi		
Öron och balansorgan			svindel		
Hjärtat			takykardi, (vuxna) hypertension	(barn) hypertension	
Magtarmkanalen			kräkning, buksmärta, flatulens, illamående	diarré	
Hud och subkutan vävnad			lipodystrofi, hudatrofi, fjällning, urtikaria, ökad behåring, hudhypertrofi		
Muskuloskeletal systemet och bindväv	(vuxna) artralgi; (vuxna) myalgi	(barn) artralgi; (barn) myalgi (vuxna) stelhet i extremiteterna	muskelatrofi, skelettsmärta, karpaltunnelsyndrom (barn) stelhet i extremiteterna		
Njurar och urinvägar			urininkontinens, hematuri, polyuri, ökad urinfrekvens/pollakisuri, onormal urin		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			flytningar, (vuxna) gynekomasti		(barn) gynekomasti
Allmänna	(vuxna) ödem,	(barn) ödem,	svaghet,		

symtom och/eller symtom vid administreringsstället	(vuxna) perifert ödem	(barn) perifert ödem, reaktioner vid injektionsstället, asteni	atrofi, blödning och svullnad vid injektionsstället, hypertrofi		
Undersökningar				Onormalt njurfunktionstest	

Pankreatit under behandling med tillväxthormon har rapporterats efter marknadsföringen (okänd frekvens).

Antikroppsbildning mot somatropin: som protein har somatropin givit upphov till antikroppsbildning. Beroende på läkemedel har dessa antikroppar identifierats hos en absolut andel av den behandlade populationen. Bindningskapaciteten och dess titer är i allmänhet låg utan kliniska följder. Emellertid bör antikroppstest utföras hos de patienter som inte svarar på somatropin-behandlingen.

Leukemi: Mycket sällsynta fall av leukemi har rapporterats efter marknadsföring, hos barn med tillväxthormonbrist som behandlats med somatropin. Emellertid finns inga bevis på en ökad risk för leukemi hos barn utan riskfaktorer.

Förskjutning av lårbenshalsens epifys och Legg-Calve-Perthes sjukdom har rapporterats hos barn som behandlas med tillväxthormon. Förskjutning av lårbenshalsens epifys förekommer oftare vid endokrina rubbningar och Legg-Calve-Perthes sjukdom förekommer oftare hos småväxta. Det är dock okänt om dessa två sjukdomar är vanligare vid somatropinbehandling. Vid obehag, smärta i höft och/eller knä ska diagnosen utvärderas.

Andra biverkningar kan anses vara klasseffekt, såsom hyperglykemi på grund av minskad insulinkänslighet, minskning av fri tyroxinnivå och eventuell utveckling av godartad 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:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Den rekommenderade dosen av Zomacton ska inte överskridas.

Även om inga fall av överdosering har rapporterats med Zomacton, kan akut överdosering orsaka hypoglykemi vilket senare övergår i hyperglykemi.

Effekten av upprepad överdosering över längre tidsperioder är inte känd. Det är emellertid möjligt att sådan användning kan ge symtom som överensstämmer med de som är kända vid överproduktion av tillväxthormon (t ex akromegali).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Somatropin och somatropinagonister
ATC-kod: H01AC01

Farmakodynamisk effekt

Zomacton är identiskt med humant tillväxthormon från hypofysen vad gäller aminosyrasekvens, kedjelängd (191 aminosyror) och farmakokinetisk profil. Zomacton kan därför förväntas ge samma farmakologiska effekter som det endogena hormonet.

Skelettsystem

Tillväxthormon ger vanligen en proportionell tillväxt av benstommen hos människa. Ökad linjär längdtillväxt hos barn med fastställd brist av hypofysärt tillväxthormon har påvisats efter exogen administrering av Zomacton. Den mätbara ökningen i längd efter administrering av Zomacton beror på dess effekt på de långa benens epifysbrosk. Hos barn som saknar tillräckliga mängder av hypofysärt tillväxthormon, ger Zomacton ökad tillväxthastighet och ökade IGF-1-koncentrationer (IGF-1 = insulinliknande tillväxtfaktor-1, somatomedin C) motsvarande de som ses efter behandling med hypofysärt tillväxthormon. Ökning av genomsnittlig koncentration av alkaliska fosfataser i serum ses också.

Andra organ och vävnader

Som svar på tillväxthormonet sker även en storleksökning av andra vävnader proportionell med den totala ökningen i kroppsvikt. Förändringarna omfattar: ökad tillväxt av bindväv, hud och dess annexa; förstoring av skelettmuskulatur med ökning av antal och storlek på celler; tillväxt av thymus; förstoring av lever med ökad cellproliferation; och viss förstoring av gonader, binjurar och sköldkörtel. Oproportionell tillväxt av hud och platta ben samt påskyndad sexuell mognad har inte rapporterats i samband med substitutionsterapi med tillväxthormon.

Protein, kolhydrat och lipidmetabolism

Tillväxthormon har en kväveretinerande effekt och ökar transporten av aminosyror till vävnaden. Båda processerna ökar proteinsyntesen. Kolhydratomsättningen och lipogenesen hämmas av tillväxthormon. I stora doser, eller vid frånvaro av insulin, verkar tillväxthormon som ett diabetogent ämne och ger effekter som är typiska vid fasta (t ex kolhydratintolerans, lipogeneshämning, aktivering av fettceller och ketos).

Mineralmetabolism

Natrium-, kalium- och fosfor-nivåerna bibehålls under tillväxthormonbehandling. Ökad kalcium-förlust från njurarna uppvägs av ökad absorption i tarmen. Serum-koncentrationerna av kalcium ändras inte påtagligt hos patienter som behandlas med Zomacton eller hypofysärt humant tillväxthormon. Ökade serumkoncentrationer av oorganiska fosfater har visats både efter Zomacton och hypofysärt humant tillväxthormon. Ackumulering av dessa mineraler indikerar ett ökat behov vid vävnadssyntes.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tjugofyra (24) friska patienter fick 1,67 mg somatropin antingen genom administrering via konventionell subkutan injektion eller med ZomaJet 10 nålfritt injektionshjälpmedel. Efter 3,5–4 timmar från administrering uppmättes maximala plasmakoncentrationer på ca 20 ng/ml. En terminal halveringstid på 2,6 timmar observerades då produkten administrerades med ZomaJet 10 nålfritt injektionshjälpmedel. Detta kan bero på en hastighetsbegränsning i absorptionsprocessen. Data från andra somatropininnehållande produkter tyder på att biotillgängligheten vid subkutan administrering är ca 80% i friska patienter. Både lever och njurar har visat sig vara viktiga organ i proteinkatabolismen för att eliminera produkten.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Genetiskt framtaget somatropin är identiskt med endogent humant tillväxthormon. Det har samma biologiska egenskaper och administreras vanligen i fysiologiska doser. Det har därför inte ansetts nödvändigt att genomföra samtliga typer av farmakologiska, toxikologiska studier samt studier på reproduktionsorgan och carcinogenicitet eftersom inga sådana effekter förväntas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Mannitol

Dinatrium fosfatdodecahydrat

Natrium divätefosfatdihydrat

Spädningsvätska:

Metakresol

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter beredning kan produkten förvaras upp till 28 dagar vid 2°C – 8°C.

Förvara efter beredning injektionsflaskorna upprättstående.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Förvaras i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

För förvaringsbetingelser efter beredning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Zomacton tillhandahålls i olika förpackningar beroende på nationellt godkännande för försäljning:

a) Set för användning med injektionsspruta:

Pulver: injektionsflaska (typ I glas) med en propp (halobutyl-gummi) i kombination med en aluminium-försegling och en ”flip-off”-kapsyl (plast).

Spädningsvätska: spruta (typ I glas) med skyddshatt för spetsen (halobutyl-gummi), kolvstopp (halobutyl-gummi) och en vätskeanslutning (polykarbonat).

Förpackningsstorlekar: 1, 3 och 5

b) Set avsett att användas med nålfritt injektionshjälpmedel ZomaJet 10:

Pulver: injektionsflaska (typ I glas) med propp (halobutyl-gummi) i kombination med en aluminium-försegling och en ”flip-off”-kapsyl (plast).

Spädningsvätska: spruta (typ I glas) med skyddshatt för spetsen (halobutyl-gummi), kolvstopp (halobutyl-gummi) och en adapter till injektionsflaskan (polykarbonat och silikongummi).

Förpackningsstorlekar: 1, 3 och 5

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning

Pulvret ska endast beredas genom att tillföra den medföljande spädningsvätskan som tillhandahålls i sprutan till pulvret i injektionsflaskan.

Se bipacksedeln för detaljerade instruktioner för beredning.

Följande är en generell beskrivning av metoden för beredning och administrering.

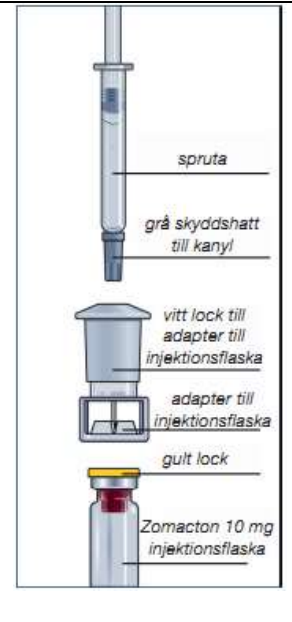

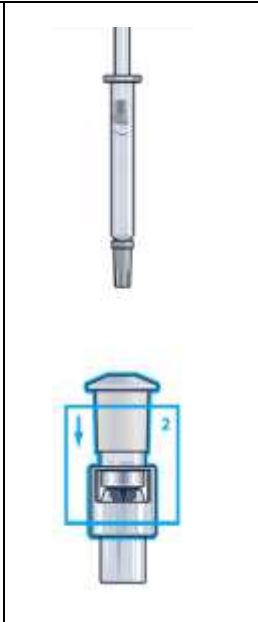
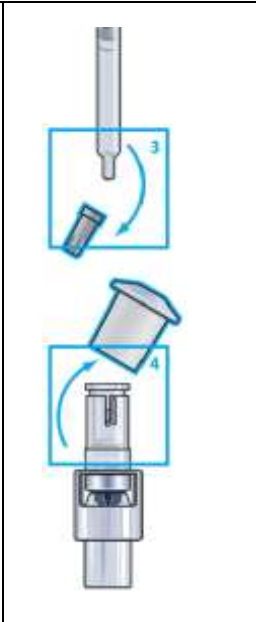
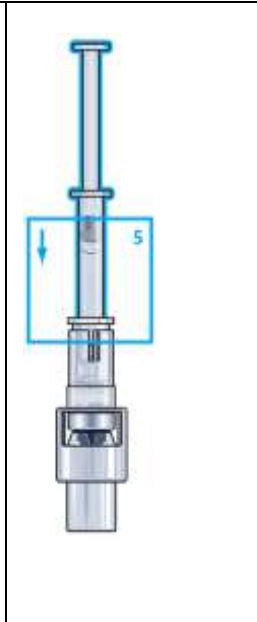
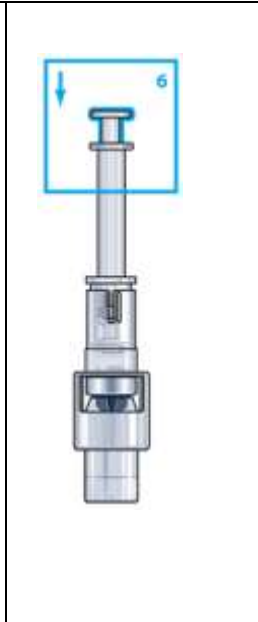
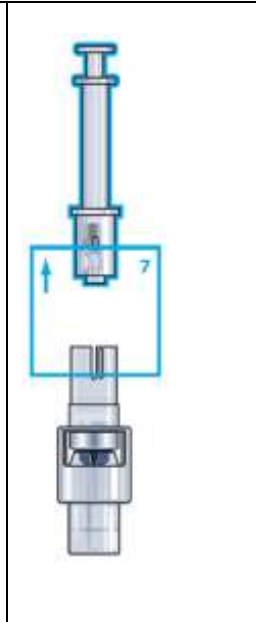
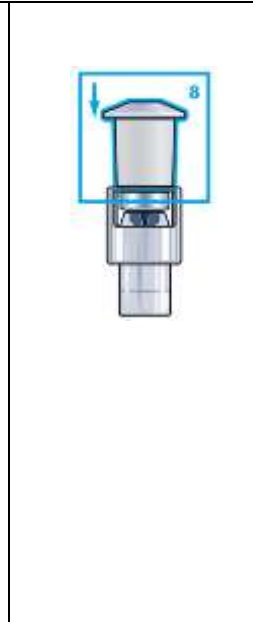
Beredning ska ske i enlighet med god sed, speciellt med avseende på aseptik.

1. Tvätta händerna.
2. Ta av det gula skyddslocket på injektionsflaskan.
3. Tvätta av injektionsflaskans topp med antiseptisk lösning för att förebygga kontaminering av innehållet.
4. Placera adaptorn eller vätskeanslutningen centrerat över injektionsflaskan med piggen neråt. Tryck sakta tills den är på plats, det hörs då ett klick. Ta av adaptorns lock.
5. Ta sprutan. Ta av den grå skyddshatten. Placera sprutan i adaptorn/vätskeanslutningen till injektionsflaskan och injicera långsamt vätskan i injektionsflaskan. För att motverka skumning av lösningen bör tillsatsen av spädningsvätska ske längs injektionsflaskans vägg.
6. Sätt tillbaks adaptorns lock/vätskeanslutningens lock.
7. Sväng injektionsflaskan försiktigt fram och tillbaka tills innehållet är helt upplöst. Undvik att skaka eller kraftigt blanda lösningen, detta kan medföra denaturering av den aktiva substansen.
8. Om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar ska injektionsflaskan och dess innehåll kastas. Om lösningen är grumlig efter kylskåpsförvaring låt den erhålla rumstemperatur. Om grumligheten fortfarande består, kasta injektionsflaskan och dess innehåll.

Innehållet ska vara klart och färglöst efter beredning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Beredning med adapter för användning av ZomaJet 10 hjälpmedel

							
	<p>Steg 1 Ta av det gula locket från Zomacton injektionsflaska.</p>	<p>Steg 2 Placera adaptern centrerat över injektionsflaskan med piggen neråt. Tryck sakta tills den är på plats, det hörs då ett klick.</p>	<p>Steg 3 och 4 Ta bort den grå skyddshatten på sprutan och det vita locket på adaptern.</p>	<p>Steg 5 Placera injektionsflaskan på en plan yta och håll i adaptern. För in sprutan i injektionsflaskans adapter med ett fast tryck.</p>	<p>Steg 6 Tryck sakta ner sprutans kolv. Försäkra dig om att all vätska kommer in i injektionsflaskan.</p>	<p>Steg 7 Håll i injektionsflaskan och drag loss sprutan. Sprutans adapter kommer att stanna på plats.</p>	<p>Steg 8 Sätt tillbaka det vita locket på injektionsflaskans adapter. Tryck sakta tills den är på plats, det hörs då ett klick.</p>

Steg 9

Sväng injektionsflaskan försiktigt fram och tillbaka tills pulvret helt har löst sig och lösningen blivit en klar, färglös lösning.

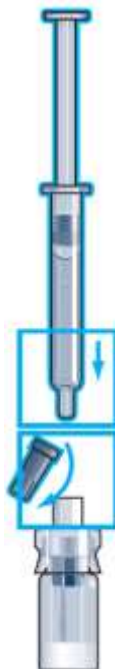
Förvara den färdigberedda injektionsflaskan med Zomacton upprättstående i kylskåp vid 2°C – 8°C. Undvik att skaka eller kraftigt blanda lösningen. Om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar ska injektionsflaskan och dess innehåll kastas. Om lösningen är grumlig efter kylskåpsförvaring låt den erhålla rumstemperatur. Om grumligheten fortfarande består, kasta injektionsflaskan och dess innehåll.

Beredning med vätskeanslutning för användning av konventionell injektionsspruta



Steg 1

Ta av det gula locket från Zomacton injektionsflaska. Placera vätskeanslutningen centrerat över injektionsflaskan med piggen neråt. Tryck sakta tills den är på plats, det hörs då ett klick.



Steg 2

Ta bort det vita locket på vätskeanslutningen och den grå skyddshatten på sprutan.



Steg 3

Placera injektionsflaskan på en plan yta och håll i vätskeanslutningen. För in sprutan i vätskeanslutningen med ett fast tryck. Tryck sakta ner sprutans kolv. Försäkra dig om att all vätska kommer in i injektionsflaskan.



Steg 4

Håll injektionsflaskan och drag loss sprutan. Vätskeanslutningen kommer att stanna på plats. Sätt på locket på vätskeanslutningen.

Steg 5

Sväng injektionsflaskan försiktigt fram och tillbaka tills pulvret helt har löst sig och lösningen blivit en klar, färglös lösning.

Förvara den färdigberedda injektionsflaskan med Zomacton upprättstående i kylskåp vid 2°C – 8°C.

Undvik att skaka eller kraftigt blanda lösningen. Om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar ska injektionsflaskan och dess innehåll kastas. Om lösningen är grumlig efter kylskåpsförvaring låt den erhålla rumstemperatur. Om grumligheten fortfarande består, kasta injektionsflaskan och dess innehåll.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferring Lääkkeet Oy
PB 23
02241 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25267

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

19.12.2008 / 15.6.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.6.2019