

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Genotropin 5 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Genotropin 12 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Genotropin 5 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten (sisältää säilytysainetta). Yksi ampulli sisältää 5 mg somatropiinia*. Käyttövalmiin liuoksen somatropiinipitoisuus on 5 mg/ml.

Genotropin 12 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten (sisältää säilytysainetta). Yksi ampulli sisältää 12 mg somatropiinia*. Käyttövalmiin liuoksen somatropiinipitoisuus on 12 mg/ml.

* tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Escherichia coli* -soluissa

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valmisteen kuvaus. Kaksikammioampullin etuosa sisältää valkoista jauhetta ja ampullin takaosa kirkasta liuosta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lapset

Riittämättömästä kasvuhormonin erityksestä johtuva kasvuhäiriö (kasvuhormonin vajaus) ja Turnerin oireyhtymään tai krooniseen munuaisten vajaatoimintaan liittyvä kasvuhäiriö. Kasvuhäiriö (nykyinen pituus < -2.5 SDS (standard deviation score) ja vanhempien pituuteen suhteutettu odotuspituus < -1 SDS) sellaisilla raskauden keston nähden pienikokoisina syntyneillä lyhytkasvuisilla lapsilla, joiden syntymäpaino ja/tai -pituus on ollut alle -2 SD ja joiden ei ole todettu kuroneen kasvua kiinni (kasvuvauhti < 0 SD viimeksi kuluneen vuoden aikana) neljänteen ikävuoteen mennessä tai sen jälkeen.

Prader-Willin oireyhtymässä kasvun edistämiseen ja elimistön koostumuksen parantamiseen. Diagnoosi on varmistettava asianmukaisella geenitestillä.

Aikuiset

Korvaushoitona aikuisille, joilla on huomattava kasvuhormonin vajaus.

Aikuisiässä alkanut vajaus: Potilaat, joiden vaikea aikuisiän kasvuhormonin vajaus liittyy jonkin tunnetun hypotalamus- tai aivolisäkesairauden aiheuttamaan usean hormonin vajaukseen ja joilla on vähintään yksi tunnettu aivolisäkehormonin vajaus, lukuun ottamatta prolaktiinia. Tällaisille potilaille on tehtävä asianmukainen rasisuudesta kasvuhormonin vajauksen diagnosoimiseksi tai poissulkemiseksi.

Lapsuusiässä alkanut vajaus: Potilaat, joilla oli lapsuusiässä kasvuhormonin vajausta synnynnäisen, geneettisen, hankitun tai idiopaattisen syyn vuoksi. Potilailta, joilla on lapsuusiässä alkanut

kasvuhormonin vajuus, on uudelleenarvioitava kasvuhormonin erityiskyky pituuskasvun päätyttyä. Silloin kun potilaan kasvuhormonin vajuus on hyvin todennäköisesti pitkäkestoinen, eli tila on synnynnäinen tai johtuu aivolisäkkeen/hypotalamuksen sairaudesta tai insultista, mittaustulosta IGF-1 (insuliininkaltainen kasvutekijä 1) < -2 SDS (kasvuhormonihoito keskeytetty vähintään neljän viikon ajaksi) on pidettävä riittävänä näyttönä huomattavasta kasvuhormonin vajauksesta. Kaikille muille potilaille on tehtävä IGF-1-mittaus ja yksi kasvuhormonin stimulaatiotesti.

Käyttörajoitus: Vain lastennefrologian, lastenendokrinologian ja/tai endokrinologian erikoislääkärin määräyksellä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus ja antoaikataulu tulee sovittaa jokaiselle potilaalle yksilöllisesti.

Injektio on annettava ihon alle, ja pistokohtaa on vaihdeltava lipoatrofian estämiseksi.

Lasten kasvuhormonin riittämättömästä erityksestä johtuva kasvuhäiriö: Annostussuositus on yleensä 0,025–0,035 mg painokiloa ja päivää kohti tai 0,7–1,0 mg/m² kehon pinta-alaa ja päivää kohti. Suurempiakin annoksia on käytetty.

Jos lapsuusiässä alkanut kasvuhormonin vajuus jatkuu nuoruusiässä, hoitoa on jatkettava täyden somaattisen kehityksen (kehon koostumus, luumassa jne.) saavuttamiseksi. Seurantaa varten yksi siirtymävaiheen hoitotavoitteista on saavuttaa luun normaali huipputiheys, jonka määritelmä on T-score > -1 (eli vakioitu aikuisen keskimääräiseen luun huipputiheyteen mitattuna kaksoisenergiaisella röntgenabsorptiometrialla, joka ottaa huomioon sukupuolen ja rodun). Katso annostusohjeet aikuispotilaita käsittelevästä kohdasta jäljempänä.

Prader-Willin oireyhtymää sairastavilla lapsilla kasvun edistämiseen ja elimistön koostumuksen parantamiseen: Suosituksen mukaan yleensä 0,035 mg painokiloa ja päivää kohti tai 1,0 mg/m² kehon pinta-alaa ja päivää kohti. Päivittäistä annosta 2,7 mg ei saisi ylittää. Tätä hoitoa ei saa antaa lapsille, joiden kasvuvauhti on alle 1 cm vuodessa ja joiden kasvulevyt ovat lähes sulkeutuneet.

Turnerin oireyhtymästä johtuva kasvuhäiriö: Annostussuositus on 0,045–0,050 mg painokiloa ja päivää kohti tai 1,4 mg/m² kehon pinta-alaa ja päivää kohti.

Kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta johtuva kasvuhäiriö: Annostussuositus on 0,045–0,050 mg painokiloa ja päivää kohti (1,4 mg/m² kehon pinta-alaa ja päivää kohti). Suurempiakin annoksia saatetaan tarvita, jos kasvu on liian hidasta. Annosta on mahdollisesti syytä tarkistaa kuuden kuukauden hoidon jälkeen.

Kasvuhäiriö raskauden kestoon nähden pienikokoisina syntyneillä lyhytkasvaisilla lapsilla: Annossuositus on 0,035 mg painokiloa ja päivää kohti (1 mg/m² kehon pinta-alaa ja päivää kohti) loppupituuden saavuttamiseen saakka (ks. kohta 5.1). Hoito on lopetettava ensimmäisen hoitovuoden jälkeen, jos kasvuvauhti on alle $+1$ SD. Hoito on lopetettava, jos kasvuvauhti on < 2 cm/v, ja jos päätökselle tarvitaan vahvistusta, luustoikä on > 14 vuotta (tyttöillä) tai > 16 vuotta (pojilla), mikä vastaa kasvulevyjen sulkeutumista.

Annostussuositukset lapsipotilaille

Käyttöaihe	mg/kg painokilo annos/päivä	mg/m ² kehon pinta-ala annos/päivä
Lasten kasvuhormonin vajaus	0,025–0,035	0,7–1,0
Lasten Prader- Willin oireyhtymä	0,035	1,0
Turnerin oireyhtymä	0,045–0,050	1,4
Krooninen munuaisten vajaatoiminta	0,045–0,050	1,4
Raskauden keston nähden pienikokoisina syntyneet lyhytkasvuiset lapset	0,035	1,0

Kasvuhormonin vajaus aikuisilla: Potilaille, jotka jatkavat kasvuhormonin korvaushoitoa lapsuusiässä alkaneen kasvuhormonin vajuksen jälkeen, suositellaan hoidon uudelleen aloittamiseen annosta 0,2–0,5 mg/vrk. Tätä annosta suurennetaan tai pienennetään asteittain potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan IGF-1-pitoisuuden perusteella.

Potilaalle, jonka kasvuhormonin vajaus on alkanut aikuisiässä, hoito on aloitettava pienellä annoksella, 0,15–0,3 mg vuorokautta kohti. Annosta suurennetaan asteittain potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan IGF-1-pitoisuuden perusteella.

Molemmissa edellä mainituissa tapauksissa hoitotavoitteena olisi oltava IGF-1:n pitoisuus 2 SD:n sisällä iän suhteen korjatusta keskiarvosta. Potilaalle, jonka IGF-1-pitoisuudet hoidon alussa ovat normaalit, olisi annettava kasvutekijää, kunnes IGF-1-pitoisuuden normaalin vaihteluvälin yläraja saavutetaan, ylittämättä kuitenkaan 2 SD:tä. Suuntaa-antavina tekijöinä annoksen titraamisessa voidaan käyttää myös kliinistä vastetta ja haittavaikutuksia. Joillakin kasvuhormonin vajauspotilailla IGF-1-pitoisuudet eivät tunnetusti normalisoidu hyvästä kliinisestä vasteesta huolimatta, ja siksi annosta ei tarvitse suurentaa heille.

Päivittäinen ylläpitoannos on harvoin yli 1,0 mg/vrk. Naispotilaat voivat tarvita suurempia annoksia kuin miespotilaat, sillä miehillä IGF-1-herkkyys lisääntyy ajan myötä. Näin ollen riskinä on, että etenkin suun kautta annettavaa estrogeenihoitoa saavat naiset ovat alihoidettuja, kun taas miehet ovat ylihoitettuja. Siksi kasvuhormoniannoksen tarkkuus olisikin tarkistettava 6 kuukauden välein. Koska normaali fysiologinen kasvuhormonituotanto vähenee iän myötä, myös annostarve vähenee. Yli 60-vuotiailla potilailla aloitusannos on 0,1–0,2 mg/vrk, minkä jälkeen annosta suurennetaan hitaasti potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan. Potilaalle olisi käytettävä pienintä tehokasta annosta. Näillä potilailla ylläpitoannos on harvoin yli 0,5 mg/vrk.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Somatropiinia ei pidä käyttää, jos kasvaimen aktiivisuudesta on näyttöä. Kallon sisäisen kasvaimen pitää olla inaktiivinen ja kasvaimen hoidon päättynyt ennen kasvuhormonihoidon aloittamista. Hoito tulee keskeyttää, mikäli ilmenee merkkejä kasvainten kasvusta.

Genotropinia ei saa käyttää kasvun edistämiseen lapsille, joiden kasvulevyt ovat sulkeutuneet.

Genotropinia ei saa antaa potilaille, joilla on akuutti tehohoitoa vaativa tila ja siihen liittyvästä avosydänleikkauksesta, vatsan alueen leikkauksesta, tapaturmaisesta monivammasta, akuutista

hengitysvajauksesta tai muista vastaavista tiloista johtuvia komplikaatioita. (Korvaushoitopotilaat, ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Kasvuhormonin vajauksen diagnoosin saa tehdä ja Genotropin-hoidon aloittaa ja sitä valvoa vain valmisteen käyttöaiheiden diagnosointiin ja hoitoon asianmukaisesti pätevätoimintainen ja perehtynyt lääkäri.

Myosiitti on erittäin harvinainen haittatapahtuma, joka voi liittyä metakresoli-säilytysaineeseen. Jos potilaalla esiintyy lihaskipua tai suhteettoman kovaa kipua pistokohdassa, on myosiitin mahdollisuus otettava huomioon, ja jos sen diagnoosi varmistuu, potilaalle on annettava Genotropinia, joka ei sisällä metakresolia.

Suosittelua enimmäisvuorokausiannosta ei pidä ylittää (ks. kohta 4.2).

Insuliiniherkkyys

Somatropiini voi heikentää insuliiniherkkyyttä. Diabetes mellitusta sairastavilla potilailla insuliinin annosta voidaan joutua muuttamaan somatropiinihoidon aloittamisen jälkeen. Potilaita, joilla on diabetes, glukoosi-intoleranssi tai diabeteksen riskitekijöitä, tulee tarkasti seurata somatropiinihoidon aikana.

Kilpirauhasen toiminta

Kasvuhormoni lisää kilpirauhasen ekstrasäilytyksellisen T4:n muuttumista T3:ksi, mikä voi johtaa seerumin T4-pitoisuuden pienenemiseen ja seerumin T3-pitoisuuden suurenemiseen. Vaikka kilpirauhashormonipitoisuudet ääreisverenkierrosta mitattuna ovat yleensä pysyneet normaalilla viitearvoilla, teoreettisesti hypotyreoosi voi kuitenkin kehittyä potilaille, joilla on subkliininen hypotyreoosi. Tämän takia kilpirauhasen toimintaa tulee seurata kaikilla potilailla. Potilailla, jotka saavat tavanomaista korvaushoitoa aivolisäkkeen etulohkon vajaatoimintaan, kasvuhormonin mahdollista vaikutusta kilpirauhasen toimintaan tulee seurata tarkasti.

Lisämunuaisten vajaatoiminta

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

Käyttö oraalisen estrogeenihoidon kanssa

Jos somatropiinia käyttävä nainen aloittaa oraalisen estrogeenihoidon, somatropiinin annosta saatetaan joutua suurentamaan, jotta seerumin IGF-1-pitoisuuden normaali iänmukainen vaihteluväli säilyy. Somatropiiniannosta voidaan sitä vastoin joutua pienentämään, jos somatropiinia käyttävä nainen lopettaa oraalisen estrogeenihoidon, jotta vältetään liian suuri kasvuhormonipitoisuus ja/tai haittavaikutukset (ks. kohta 4.5).

Pahanlaatuisen sairauden hoidosta johtuvassa kasvuhormonin vajauksessa on suositeltavaa kiinnittää huomiota merkkeihin pahanlaatuisen sairauden uusimisesta. On havaittu, että lapsuudessa sairastetusta syöpästä selviytyneet potilaat, joita on hoidettu somatropiinilla ensimmäisen kasvaimen jälkeen, ovat lisääntyneessä riskissä sairastua toiseen syöpään. Kallonsisäiset kasvaimet, erityisesti meningeomat, olivat yleisimmät niiden potilaiden toisista kasvaimista, joiden ensimmäistä kasvainta hoidettiin pään alueen sädehoidolla.

Potilailla, joilla on endokriinisiä häiriöitä, mukaan lukien kasvuhormonin vajaus, voi esiintyä lonkan kasvulevyjen paikaltaan siirtymistä useammin kuin yleisväestöllä. Jos lapsi alkaa ontua somatropiinihoidon aikana, hänet on tutkittava kliinisesti.

Hyvänlaatuinen intrakraniaalinen hypertensio

Jos potilaalla esiintyy ankaraa tai toistuvaa päänsärkyä, näköhäiriöitä, pahoinvointia ja/tai oksentelua, on mahdollisen papilledeman toteamiseksi syytä tehdä silmänpohjan tutkimus. Mikäli papilledema todetaan, on harkittava hyvänlaatuisen intrakraniaalisen hypertension diagnoosia ja tarvittaessa keskeytettävä kasvuhormonihoito. Tällä hetkellä ei ole riittävä näyttöä, jotta voitaisiin antaa spesifisiä suosituksia kasvuhormonihoitoon jatkamisesta potilailla, joiden intrakraniaalinen hypertensio on lievittynyt. Jos kasvuhormonihoito aloitetaan uudelleen, on intrakraniaalisesta hypertensiosta johtuvien oireiden ilmenemistä seurattava huolellisesti.

Leukemia

Pienellä määrällä kasvuhormonin vajausta sairastavista potilaista, joista osaa on hoidettu somatropiinilla, on raportoitu leukemiaa. Kuitenkaan ei ole näyttöä siitä, että kasvuhormonin käyttö lisää leukemian ilmaantuvuutta ilman altistavia tekijöitä.

Vasta-aineet

Kuten kaikkia somatropiinia sisältäviä valmisteita käytettäessä, pienelle osalle potilaista voi kehittyä vasta-aineita Genotropinille. Genotropin saa aikaan vasta-aineiden muodostumista n. 1 %:lle sen käyttäjistä. Näiden vasta-aineiden sitoutumiskyky on vähäinen ja niillä ei ole vaikutusta kasvuun. Somatropiinin vasta-aineet tulee tutkia kaikilta potilailta, joiden vasteen puuttumisen syytä ei tiedetä.

Iäkkäät potilaat

Kokemukset yli 80-vuotiaiden potilaiden kasvuhormonihoitosta ovat vähäisiä. Iäkäs potilas voi olla herkempi Genotropinin vaikutukselle ja siksi alttiimpi haittavaikutusten kehittymiselle.

Akuutit vakavat sairaudet

Genotropinin vaikutuksia paranemiseen on tutkittu kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui 522 tehohoitoa vaativaa aikuispotilasta, joilla oli avosydänleikkauksesta, vatsan alueen leikkauksesta, tapaturmaisesta monivammasta tai akuutista hengitysvajauksesta johtuvia komplikaatioita. Kuolleisuus oli suurempi potilailla, jotka saivat 5,3 mg tai 8 mg Genotropinia päivässä kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä (42 % vs 19 %). Tämän perusteella tällaisia potilaita ei saisi hoitaa Genotropinilla. Koska ei tiedetä, onko kasvuhormonikorvaushoito turvallinen akuutista henkeä uhkaavasta sairaudesta kärsiville potilaille, hoidon jatkamisesta saatavaa hyötyä on tässä tilanteessa punnittava mahdollista riskiä vasten.

Genotropin-hoidosta mahdollisesti saatavaa hyötyä on punnittava hoitoon mahdollisesti liittyviä riskejä vasten kaikilla potilailla, joille kehittyy muita tai samanlaisia akuutteja henkeä uhkaavia sairauksia.

Pankreatiitti

Vaikka pankreatiitin esiintyminen on harvinaista, sen mahdollisuutta on harkittava somatropiinilla hoidetuilla potilailla, erityisesti lapsilla, joille ilmaantuu vatsakipua.

Prader-Willin oireyhtymä

Prader-Willin oireyhtymässä hoitoon on aina yhdistettävä vähäkalorinen ruokavalihoito.

Kuolemantapauksia on ilmoitettu kasvuhormonia saaneilla Prader-Willin oireyhtymää sairastaneilla lapsipotilailla, joilla oli vähintään yksi seuraavista riskitekijöistä: vaikea liikalihavuus (potilaan paino-/pituussuhde yli 200 %), anamneesissa hengitysvajaus tai uniapnea tai tunnistamaton hengitystieinfektio. Riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on vähintään yksi näistä tekijöistä.

Ennen kuin somatropiinihoito aloitetaan Prader-Willin oireyhtymää sairastavalle potilaalle, on tutkittava, ettei potilaalla ole merkkejä ylähengitysteiden tukoksesta, uniapneasta tai hengitystieinfektiosta.

Jos lapsella havaitaan ylähengitysteiden tukosta arvioitaessa patologisia muutoksia, hänet on lähetettävä korva-, nenä- ja kurkkutautien erikoislääkärille hoidettavaksi ja hengityshäiriön parantamiseksi ennen kasvuhormonihoidon aloittamista.

Uniapneaa on tutkittava ennen kasvuhormonihoidon aloittamista jollakin yleisesti tunnistetulla menetelmällä, kuten unipolygrafialla tai yli yön kestäväällä oksimetrialla. Potilasta on seurattava, jos hänellä epäillään uniapneaa.

Jos potilaalla ilmenee somatropiinihoidon aikana merkkejä ylähengitysteiden tukoksesta (mukaan lukien kuorsaaminen ensi kertaa tai kuorsaamisen lisääntyminen), hoito on keskeytettävä ja potilas lähetettävä uudestaan korva-, nenä- ja kurkkusairauksien erikoislääkärin hoidettavaksi.

Jokaista Prader-Willin oireyhtymää sairastavaa potilasta on seurattava, jos hänellä epäillään uniapneaa.

Potilasta on tarkkailtava hengitystieinfektioiden merkkien varalta. Hengitystieinfektiot olisi diagnosoitava mahdollisimman varhaisessa vaiheessa ja hoidettava aggressiivisesti.

Jokaisen Prader-Willin oireyhtymää sairastavan olisi myös noudatettava tehokasta painonhallintaohjelmaa sekä ennen kasvuhormonihoidon aloittamista että sen aikana.

Skolioosi on yleinen Prader-Willin oireyhtymää sairastavilla. Lapsen skolioosi voi pahentua nopean kasvun vaiheessa. Merkkejä siitä on tarkkailtava hoidon aikana.

Kokemukset aikuisten ja Prader-Willin oireyhtymää sairastavien potilaiden pitkäaikaisesta hoidosta ovat vähäisiä.

Raskauden keston nähdessä pienikokoisina syntyneet lyhytkasvuiset lapset

Ennen kuin lyhytkasvuisten SGA-lasten hoito aloitetaan, on poissuljettava muut kasvuhäiriön mahdollisesti selittävät lääketieteelliset syyt tai hoidot.

SGA-lapsilta olisi mitattava insuliinin ja verensokerin paastoarvot ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen vuosittain. Jos potilaan riski sairastua diabetes mellitukseen on suurentunut (esim. altistava perimä, liikalihavuus, vaikea insuliiniresistenssi, acanthosis nigricans), hänelle olisi tehtävä oraalinen glukoositoleranssikoe. Jos potilaalla todetaan selvä diabetes, hänelle ei pitäisi antaa kasvuhormonia.

SGA-lasten IGF-1-taso olisi mitattava ennen hoitoa ja sen jälkeen kahdesti vuodessa. Jos IGF-1-tasot ylittävät ikään ja puberteettistatukseen liittyvät viitearvot toistuvasti yli +2 SD:llä, annoksen sovittamista IGF-1/IGFBP-3-suhteen perusteella olisi harkittava.

Kokemukset SGA-potilaiden hoidon aloittamisesta puberteetin alkamisen aikoihin ovat vähäisiä ja siksi sitä ei suositella. Kokemukset Silver-Russellin oireyhtymää sairastavista potilaista ovat vähäisiä.

Osa siitä pituuskasvusta, joka lyhytkasvuisilla SGA-lapsilla kasvuhormonihoidolla saavutetaan, voidaan menettää, jos hoito lopetetaan ennen loppupituuden saavuttamista.

Krooninen munuaisten vajaatoiminta

Kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa tulee munuaisten toiminnan olla alle 50 % normaalista ennen kasvuhormonihoidon aloittamista. Kasvuhäiriön varmistamiseksi potilaan kasvua tulee seurata vuoden ajan ennen kasvuhormonihoidon aloittamista. Tänä aikana on aloitettava munuaisten

vajaatoiminnan konservatiivinen hoito (mukaan lukien seuranta asidoosin, lisäkilpirauhasen liikatoiminnan ja ravitsemustilan suhteen) ja jatkettava hoitoa kasvuhormonihoidon aikana. Kasvuhormonihoito tulee keskeyttää munuaissiirron yhteydessä.

Saatavana ei ole vielä tietoja Genotropinilla hoidettujen ja kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden loppupituudesta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen glukokortikoidihoito heikentää somatropiinivalmisteen kasvua edistävää vaikutusta. Adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) puutoksesta kärsivien potilaiden korvaushoidon glukokortikoidiannostus tulisi säätää huolellisesti kasvua heikentävän vaikutuksen välttämiseksi. Siksi glukokortikoideja saavien potilaiden kasvua tulee seurata huolellisesti, jotta voidaan arvioida glukokortikoidien mahdollista vaikutusta kasvuun.

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

Tulokset eräästä yhteisvaikutustutkimuksesta, johon osallistui kasvuhormonin vajausta sairastavia aikuisia, viittaavat siihen, että somatropiinin anto voi lisätä tunnetusti sytokromi P450 -isoentsyymien kautta metaboloituvien yhdisteiden puhdistumaa. Erityisesti sytokromi P450 3A4 -entsyymien kautta metaboloituvien yhdisteiden (esim. sukupuolisteroidit, kortikosteroidit, kouristuslääkkeet ja siklosporiini) puhdistuma voi suurentua ja siten pienentää niiden pitoisuutta plasmassa. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Katso myös kohdasta 4.4 diabetes mellitusta ja kilpirauhasen toimintahäiriötä koskevat tiedot.

Oraalista estrogeenikorvaushoitoa käyttävät naiset saattavat tarvita suuremman kasvuhormoniannoksen, jotta hoidon tavoite saavutetaan (ks. kohta 4.4).

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeista ei ole riittävästi tietoa vaikutuksista raskauteen, alkion ja sikiön kehitykseen, synnytykseen eikä syntymän jälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Käytössä ei ole kliinisiä tutkimuksia raskauden aikaisesta altistuksesta. Tämän takia somatropiinia sisältäviä valmisteita ei suositella käytettäväksi raskauden aikana eikä mahdollisesti raskaaksi tulevilla naisilla, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Käytössä ei ole kliinisiä tutkimuksia, joissa imettävät naiset olisivat käyttäneet somatropiinia sisältäviä valmisteita. Ei tiedetä, erittyykö somatropiini rintamaitoon, mutta muuttumattoman proteiinin imeytyminen lapsen maha-suolikanavasta on erittäin epätodennäköistä. Tämän takia tulee noudattaa varovaisuutta käytettäessä somatropiinia sisältäviä valmisteita imettävillä naisilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Genotropinilla ei ole vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kasvuhormonin vajausta sairastavilla potilailla esiintyy tyypillisesti solunulkoisen nesteiden vajausta, mutta kun somatropiinihoito aloitetaan, vajaustila korjaantuu nopeasti. Nesteen kertymiseen liittyvät

haittavaikutukset, kuten perifeerinen edeema, kasvojen edeema, raajojen lihaksiin ja luustoon liittyvä jäykkyys, nivel- tai lihaskipu ja tuntoharhat, ovat yleisiä aikuispotilailla. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita, ilmenevät hoidon ensikuukausina ja häviävät itsestään tai annosta pienentämällä.

Näiden haittavaikutusten ilmaantuvuus liittyy annettuun annokseen, potilaan ikään ja voi olla käänteisesti suhteessa kasvuhormonin vajauksen alkamisikään. Lapsilla tällaiset haittavaikutukset ovat epätavallisia.

Genotropin on saanut aikaan vasta-ainemuodostusta noin 1 prosentille potilaista. Vasta-aineiden sitoutumiskyky on ollut heikko eikä niiden muodostumiseen ole liittynyt kliinisiä muutoksia, ks. kohta 4.4.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Taulukoissa 1–6 esitetään haittavaikutukset kunkin käyttöaiheen osalta elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaisessa järjestyksessä seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Kliiniset tutkimukset kasvuhormonin vajausta sairastavilla lapsilla

Taulukko 1

Niiden lasten pitkäaikainen hoito, joilla on riittämättömästi kasvuhormonin erityksestä johtuva kasvuhäiriö

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinaiset < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Leukemia†			
Aineenvaihdunta ja ravitseminen						Tyypin II diabetes mellitus
Hermosto						Tuntoharhat* Hyvänlaatuinen kallonsisäinen hypertensio
Iho ja ihonalainen kudokset			Ihottuma** Kutina** Nokkosihottuma**			
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelkipu*			Lihaskipu* Raajojen lihaksiin ja luustoon liittyvä jäykkyys*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektio- kohdan reaktio [§]					Perifeerinen edeema* Kasvojen edeema*
Tutkimukset						Veren alentunut kortisolitaso‡

* Nämä haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita, ilmenevät hoidon ensikuukausina ja häviävät itsestään tai annosta pienentämällä. Näiden haittavaikutusten ilmaantuvuus liittyy annettuun annokseen, potilaan ikään ja voi olla käänteisesti suhteessa kasvuhormonin vajausten alkamisikänsä.

** Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

§ Lapsilla on raportoitu ohimeneviä injektiokohdan reaktioita.

‡ Kliinistä merkitevyyttä ei tiedetä.

† Raportoitu kasvuhormonin vajausta sairastavilla lapsilla, joita on hoidettu somatropiinilla, mutta ilmaantuvuus näyttää olevan samaa luokkaa kuin lapsilla, joilla ei ole kasvuhormonin vajausta.

Kliiniset tutkimukset lapsilla, joilla on Turnerin oireyhtymä

Taulukko 2

Niiden lasten pitkäaikainen hoito, joilla on Turnerin oireyhtymästä johtuva kasvuhäiriö

Einjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinaiset < 1/10 000	Tunteamaton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)						Leukemia†
Aineenvaihdunta ja ravitseminen						Tyypin II diabetes mellitus
Hermosto						Tuntoharhat* Hyvänlaatuinen kallonsisäinen hypertensio
Iho ja ihonalainen kudokset						Ihottuma** Kutina** Nokkosihottuma**
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu*					Lihaskipu* Raajojen lihaksiin ja luustoon liittyvä jäykkyys*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat						Perifeerinen edeema* Kasvojen edeema*
Tutkimukset						Injektiokohdan reaktio [§] Veren alentunut kortisolitaso‡

* Nämä haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita, ilmenevät hoidon ensikuukausina ja häviävät itsestään tai annosta pienentämällä. Näiden haittavaikutusten ilmaantuvuus liittyy annettuun annokseen, potilaan ikään ja voi olla käänteisesti suhteessa kasvuhormonin vajauksen alkamisikäen.

** Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

§ Lapsilla on raportoitu ohimeneviä injektio kohdan reaktioita.

‡ Kliinistä merkitysevyyttä ei tiedetä.

† Raportoitu kasvuhormonin vajausta sairastavilla lapsilla, joita on hoidettu somatropiinilla, mutta ilmaantuvuus näyttää olevan samaa luokkaa kuin lapsilla, joilla ei ole kasvuhormonin vajausta.

Kliiniset tutkimukset lapsilla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta

Taulukko 3

Niiden lasten pitkäaikainen hoito, joilla on kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta johtuva kasvuhäiriö

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinaiset < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)						Leukemia†
Aineenvaihdunta ja ravitsemus						Tyypin II diabetes mellitus
Hermosto						Tuntoharhat* Hyvänlaatuinen kallonsisäinen hypertensio
Iho ja ihonalainen kudus		Ihottuma**				Kutina** Nokkosihottuma**
Luusto, lihakset ja sidekudos						Nivelkipu* Lihaskipu* Raajojen lihaksiin ja luustoon liittyvä jäykkyys*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Injektio- kohdan reaktio [§]			Perifeerinen edeema* Kasvojen edeema*
Tutkimukset						Veren alentunut kortisolitaso [‡]

* Nämä haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikkeitä, ilmenevät hoidon ensikuukausina ja häviävät itsestään tai annosta pienentämällä. Näiden haittavaikutusten ilmaantuvuus liittyy annettuun annokseen, potilaan ikään ja voi olla käänteisesti suhteessa kasvuhormonin vajausten alkamisikäen.

** Markkiniolle tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

§ Lapsilla on raportoitu ohimeneviä injektio-kohtien reaktioita.

‡ Kliinistä merkitysvyyttä ei tiedetä.

† Raportoitu kasvuhormonin vajausta sairastavilla lapsilla, joita on hoidettu somatropiinilla, mutta ilmaantuvuus näyttää olevan samaa luokkaa kuin lapsilla, joilla ei ole kasvuhormonin vajausta.

Kliiniset tutkimukset raskauden kestoon nähden pienikokoisina syntyneillä lapsilla

Taulukko 4

Niiden lasten pitkäaikainen hoito, jotka ovat syntyneet pienikokoisina raskauden kestoon nähden ja joilla on kasvuhäiriö

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100, < 1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100	Harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Hyvin harvinaiset < 1/10 000	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)						Leukemia†
Aineenvaihdunta ja ravitseminen						Tyyppin II diabetes mellitus
Hermosto						Tuntoharhat* Hyvänlaatuinen kallonsisäinen hypertensio
Iho ja ihonalainen kudus		Ihottuma** Nokkosihottuma**	Kutina**			
Luusto, lihakset ja sidekudos			Nivelkipu*			Lihaskipu* Raajojen lihaksiin ja luustoon liittyvä jäykkyys*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Injektio- kohdan reaktio [§]				Perifeerinen edeema* Kasvojen edeema*
Tutkimukset						Veren alentunut kortisolitaso [‡]

* Nämä haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita, ilmenevät hoidon ensikuukausina ja häviävät itsestään tai annosta pienentämällä. Näiden haittavaikutusten ilmaantuvuus liittyy annettuun annokseen, potilaan ikään ja voi olla käänteisesti suhteessa kasvuhormonin vajauksen alkamisikään.

** Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset\$ Lapsilla on raportoitu ohimeneviä injektiokohdan reaktioita.

‡ Kliinistä merkitevyyttä ei tiedetä.

† Raportoitu kasvuhormonin vajausta sairastavilla lapsilla, joita on hoidettu somatropiinilla, mutta ilmaantuvuus näyttää olevan samaa luokkaa kuin lapsilla, joilla ei ole kasvuhormonin vajausta.

Kliiniset tutkimukset potilailla, joilla on Prader-Willin oireyhtymä

Taulukko 5

Niiden lasten pitkäaikainen hoito ja elimistön koostumuksen parantaminen, joilla on Prader-Willin oireyhtymästä johtuva kasvuhäiriö

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset $\geq 1/10$	Yleiset $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Harvinaiset $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Hyvin harvinaiset $< 1/10\ 000$	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)						Leukemia†
Aineenvaihdunta ja ravitsemus						Tyypin II diabetes mellitus
Hermosto		Tuntoharhat*				
		Hyvänlaatuisen kallon-sisäinen hypertensio				
Iho ja ihonalainen kudus		Ihottuma**				Kutina** Nokkosihottuma**
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu* Lihaskipu*				Raajojen lihaksiin ja luustoon liittyvä jäykkyys*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Perifeerinen edeema*				Kasvojen edeema* Injektiokohdan reaktio [§]
Tutkimukset						Veren alentunut kortisolitaso [‡]

* Nämä haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikkeitä, ilmenevät hoidon ensikuukausina ja häviävät itsestään tai annosta pienentämällä. Näiden haittavaikutusten ilmaantuvuus liittyy annettuun annokseen, potilaan ikään ja voi olla käänteisesti suhteessa kasvuhormonin vajauksen alkamisikään.

** Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset[§] Lapsilla on raportoitu ohimeneviä injektiokohdan reaktioita.

‡ Kliinistä merkitysvyyttä ei tiedetä.

† Raportoitu kasvuhormonin vajeesta sairastavilla lapsilla, joita on hoidettu somatropiinilla, mutta ilmaantuvuus näyttää olevan samaa luokkaa kuin lapsilla, joilla ei ole kasvuhormonin vajeusta.

Kliiniset tutkimukset kasvuhormonin vajausta sairastavilla aikuisilla

Taulukko 6

Kasvuhormonin vajausta sairastavien aikuisten korvaushoito

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset $\geq 1/10$	Yleiset $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Harvinaiset $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Hyvin harvinaiset $< 1/10\ 000$	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus						Tyypin II diabetes mellitus
Hermosto		Tuntoharhat* Rannekanava-oireyhtymä				Hyvänlaatuisen kallon-sisäinen hypertensio
Iho ja ihonalainen kudokset						Ihottuma** Kutina** Nokkosihottuma**
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu*	Lihaskipu* Raajojen lihaksiin ja luustoon liittyvä jäykkyys*				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Perifeerinen edeema*					Kasvojen edeema* Injektio-kohdan reaktio ^S
Tutkimukset						Veren alentunut kortisolitaso [‡]

* Nämä häiritsevä vaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita, ilmenevät hoidon ensikuukausina ja häviävät itsestään tai annosta pienentämällä. Näiden häiritsevä vaikutusten ilmaantuvuus liittyy annettuun annokseen, potilaan ikään ja voi olla käänteisesti suhteessa kasvuhormonin vajeuksen alkamisikänsä.

** Markkinolle tulon jälkeen havaitut häiritsevä vaikutukset \$ Lapsilla on raportoitu ohimeneviä injektio-kohdan reaktioita.

‡ Kliinistä merkitysvyyttä ei tiedetä.

Seerumin alentuneet kortisolitasot

Somatropiinin on raportoitu alentavan seerumin kortisolitasoja, mahdollisesti vaikuttamalla kantajaproteiineihin tai lisäämällä maksapuhdistumaa. Näiden löydösten kliininen merkitys saattaa olla vähäinen. Korvaushoito kortikosteroideilla on kuitenkin optimoitava ennen Genotropin-hoidon aloittamista.

Prader-Willin oireyhtymä

Valmisteen markkinoilletulon jälkeen joissakin harvinaisissa tapauksissa somatropiinilla hoidettu Prader-Willin oireyhtymää sairastanut potilas on kuollut äkillisesti. Syy-yhteyttä tapausten ja somatropiinihoidon välillä ei kuitenkaan ole osoitettu.

Leukemia

Leukemiatapauksia on raportoitu (hyvin harvinainen tai harvinainen) kasvuhormonin vajausta sairastavilla lapsilla, joista osaa on hoidettu somatropiinilla. Osa tapauksista on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Ei ole kuitenkaan näyttöä suuremmasta leukemiariskistä ilman altistavia tekijöitä, kuten aivojen tai pään sädehoitoa.

Reisiluun pään epifysiolyysi ja Legg–Calvé–Perthesin tauti

Reisiluun pään epifysiolyysia ja Legg–Calvé–Perthesin tautia on raportoitu esiintyneen kasvuhormonilla hoidetuilla lapsilla. Reisiluun pään epifysiolyysia esiintyy useammin potilailla, joilla on endokriinisiä häiriöitä, ja Legg–Calvé–Perthesin tauti on yleisempi lyhytkasvuisilla potilailla. Ei kuitenkaan tiedetä, ovatko nämä kaksi sairautta yleisempiä vai eivät, kun potilasta hoidetaan samanaikaisesti somatropiinilla. Näiden diagnoosien mahdollisuus on otettava huomioon, jos lapsella on vaivoja tai kipua lonkassa tai polvessa.

Lääkkeen muut haittavaikutukset

Lääkkeen muut haittavaikutukset voidaan katsoa somatropiinilääkeluokan haittavaikutuksiksi, kuten mahdollinen heikentyneestä insuliiniherkkyydestä johtuva hyperglykemia, alentunut vapaan tyroksiinin pitoisuus ja hyvänlaatuinen kallonsisäinen hypertensio.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Oireet:

Akuutti yliannostus saattaa aiheuttaa aluksi hypoglykemian ja myöhemmin hyperglykemian.

Pitkäkestoinen yliannostus saattaa aiheuttaa merkkejä ja oireita, jollaisia ilmenee tunnetusti ihmisen kasvuhormonin liian suurien pitoisuuksien yhteydessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aivolisäkkeen etulohkon hormonit ja analogit
ATC-koodi: H01A C01.

Somatropiini on potentti aineenvaihduntaa säätelevä hormoni, jota tarvitaan lipidien, hiilihydraattien ja proteiinien aineenvaihdunnassa. Lapsilla, joilla oma kasvuhormonin erityys on riittämätöntä, somatropiini stimuloi pituuskasvua ja lisää kasvuvauhtia. Somatropiini ylläpitää sekä aikuisilla että lapsilla elimistön normaalia koostumusta lisäämällä tyypin kertymistä elimistöön, stimuloimalla luustolihasien kasvua sekä hajottamalla elimistön rasvavarastoja. Erityisesti sisäelinten rasvakudos on herkkä somatropiinille. Lisääntyneen rasvojen hajoamisen lisäksi somatropiini vähentää triglyseridien soluunottoa elimistön rasvavarastoissa. Somatropiini suurentaa IGF-1:n (insuliininkaltainen kasvutekijä 1) ja IGFBP-3:n (insuliininkaltaista kasvutekijää sitova proteiini 3) pitoisuuksia seerumissa. Lisäksi on osoitettu seuraavat vaikutukset:

- rasva-aineenvaihdunta: Somatropiini indusoi LDL-kolesterolireseptoreita maksassa ja vaikuttaa seerumin lipidien ja lipoproteiinien profiiliin. Yleisesti ottaen somatropiinin anto kasvuhormonipuutteisille potilaille pienentää LDL-kolesterolin ja apolipoproteiini B:n pitoisuuksia seerumissa. Myös seerumin kokonaiskolesteroliarvo voi pienentyä.

- hiilihydraattien aineenvaihdunta: Somatropiini nostaa insuliinitasoa, mutta verensokerin paastoarvo pysyy yleensä muuttumattomana. Aivolisäkkeen vajaatoimintaa sairastavilla lapsilla voi ilmetä verensokerin paastoarvon laskua, hypoglykemiaa. Tämä tila korjaantuu somatropiinilla.

- veden ja kivennäisaineiden aineenvaihdunta: Kasvuhormonin vajaukseen liittyy plasman ja solunulkoisen nesteen määrän väheneminen. Niiden määrät suurenevät nopeasti somatropiinihoidon jälkeen. Somatropiini indusoi natriumin, kaliumin ja fosforin kertymistä elimistöön.

- luun aineenvaihdunta: Somatropiini stimuloi luukudoksen uusiutumista (turnover). Pitkäkestoinen somatropiinilääkitys kasvuhormonipuutteisille potilaille, joilla on osteopenia, suurentaa luun mineraalisisältöä ja tiheyttä ruumiinpainon kuormittamissa kohdissa.

- fyysinen suorituskyky: Pitkäkestoinen somatropiinihoito lisää lihasvoimaa ja parantaa fyysistä suorituskykyä. Somatropiini lisää myös sydämen minuuttitilavuutta, minkä mekanismia ei vielä tunneta, mutta perifeerisen verisuonivastuksen väheneminen saattaa olla myötävaikuttava tekijä.

Kliinisissä tutkimuksissa lyhytkasvuisia SGA-lapsia on hoidettu annoksilla 0,033 ja 0,067 mg/kg/vrk loppupituuden saavuttamiseen saakka. 56 potilaalla, joita hoidettiin keskeytyksettä ja jotka saavuttivat (lähes) loppupituuden, hoidon alussa mitatut pituudet muuttuivat keskimäärin +1.90 SD:tä (0,033 mg/kg/vrk) ja +2.19 SD:tä (0,067 mg/kg/vrk). Kirjallisuustiedot hoitamattomista SGA-lapsista, jotka eivät kuro kasvua spontaanisti kiinni varhaisessa vaiheessa, viittaavat siihen, että nämä lapset kasvavat myöhemmin 0,5 SD:tä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Ihon alle annetun somatropiinin biologinen hyötyosuus on noin 80 % sekä terveillä koehenkilöillä että kasvuhormonin puutteesta kärsivillä potilailla. Kun somatropiinia annetaan ihon alle 0,035 mg/kg, huippupitoisuus (C_{max}) plasmassa on 13–35 ng/ml, ja se saavutetaan (t_{max}) 3–6 tunnin kuluessa.

Eliminaatio

Laskimonsisäisen somatropiinin annon jälkeen keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 0,4 tuntia kasvuhormonipuutteisilla potilailla. Ihonalaisen annon jälkeen saavutetaan kuitenkin 2–3 tunnin puoliintumisaika. Havaittu ero johtuu todennäköisesti hitaasta imeytymisestä ihonalaisesta pistokohdasta.

Potilasryhmät

Somatropiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus näyttäisi olevan samaa luokkaa molemmilla sukupuolilla ihonalaisen annon jälkeen.

Tiedot somatropiinin farmakokinetiikasta vanhuksilla, lapsipotilailla, erierotuisilla potilailla ja niillä, joilla on munuaisten, maksan tai sydämen vajaatoiminta, puuttuvat joko kokonaan tai osittain.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleistä toksisuutta, paikallista siedettävyyttä ja lisääntymistoksisuutta koskevissa tutkimuksissa ei ole havaittu kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia.

In vitro- ja *in vivo* -genotoksisuustutkimuksissa ei ole todettu geenimutaatioita eikä kromosomipoikkeavuuksien induktiota.

Eräässä *in vitro* -lymfosyyttitutkimuksessa, jossa somatropiinia annettiin pitkäkestoisesti, havaittiin kromosomien fragiliteetin lisääntymistä sen jälkeen, kun lääkitykseen lisättiin bleomysiini-solunsaapajaa. Tämän löydöksen kliininen merkitys ei ole selvä.

Toisessa tutkimuksessa, jossa potilaille annettiin pitkäkestoista somatropiinihoitoa, ei todettu lymfosyyttien kromosomipoikkeavuuksien lisääntymistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine/ampullin etuosa: Glysiini (E640), vedetön natriumdivetyfosfaatti (E339), vedetön dinatriumfosfaatti (E339), mannitoli (E421).

Liuetin/ampullin takaosa: Injektionesteisiin käytettävä vesi, metakresoli, mannitoli (E421).

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on osoitettu 4 viikkoon asti 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta näkökannalta katsottuna käyttövalmiiksi saatettua valmistetta voi säilyttää neljä viikkoa 2–8 °C:ssa. Muista käytönaikaisista säilytysajoista ja -olosuhteista vastaa käyttäjä.

6.4 Säilytys

Ennen käyttövalmiiksi saattamista: Säilytä jääkaapissa (2–8 °C), enintään 1 kuukausi alle 25 °C:ssa. Säilytä kaksikammioampulli/esitäytetty injektioikynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen: Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätymä. Säilytä kaksikammioampulli/esitäytetty injektioikynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Injektiokuiva-aine ja liuotin (1 ml) ovat tyyppin I lasista valmistetussa kaksikammioampullissa. Kammioiden välissä on kumimäntä (bromobutyylä). Ampullin toinen pää on suljettu kumilevyllä (bromobutyylä) ja alumiinikorkilla, ja toinen pää kumitulpalla (bromobutyylä). Kaksikammioampulli käytetään uudelleen käytettävässä Genotropin Pen -injektiokynässä tai se sisältyy kertakäyttöiseen useamman annoksen sisältävään esitäytettyyn GoQuick-injektiokynään.

Genotropin Pen -injektiokynissä on värikoodi. Oikean annoksen saamiseksi niissä tulee käyttää Genotropin kaksikammioampulleja, jossa on sama väri: Genotropin Pen 5 -injektiokynässä (vihreä) tulee käyttää Genotropin 5 mg kaksikammioampulleja (vihreä). Genotropin Pen 12 -injektiokynässä (liilanvärinen) tulee käyttää Genotropin 12 mg kaksikammioampulleja (liilanvärinen).

Esitäytetty GoQuick-injektiokynä 5 mg on koodiväritään vihreä ja esitäytetty GoQuick-injektiokynä 12 mg liilanvärinen.

5 mg injektiokuiva-aine: 1 x 5 mg, 5 x 5 mg, 20 (4 x 5 x 5 mg), 1 x 5 mg esitäytetty injektiokynä, 5 x 5 mg esitäytetty injektiokynä.

12 mg injektiokuiva-aine: 1 x 12 mg, 5 x 12 mg 1 x 12 mg esitäytetty injektiokynä, 5 x 12 mg esitäytetty injektiokynä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektiokuiva-aineen liotukseen saa käyttää ainoastaan ampullissa olevaa liuotinta.

Kaksikammioampulli

Liuos valmistetaan kiertämällä injektiokynän tai esitäytetyn GoQuick-injektiokynän osat yhteen niin, että liuotin sekoittuu kaksikammioampullissa olevaan kuiva-aineeseen. Liuos sekoitetaan kääntelemällä ampullia varovasti ylösalaisin. Ampullia ei saa ravistaa, sillä vaikuttava aine saattaa denaturoitua. Käyttövalmiiksi saatettu liuos on lähes väritön tai hieman samea. Käyttövalmiiksi saatettu injektio-liuos on tarkistettava ennen käyttöä, ja vain kirkasta, partikkelitonta liuosta tulisi käyttää.

Yksityiskohtaiset Genotropin-valmisteen käyttöönvalmisteluohjeet ja käyttövalmiiksi saatetun tuotteen antoa koskevat ohjeet on esitetty pakkausselosteen kohdassa 3. ”Genotropinin pistäminen” ja käytetyn laitteen käyttöohjeissa.

Injektiokynää tai esitäytettyä GoQuick-injektiokynää käytettäessä injektioneula on kierrettävä kiinni kynään ennen käyttövalmiiksi saattamista.

Hävittämisohjeet: Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Tyhjiä esitäytettyjä GoQuick-injektiokyniä ei saa koskaan uudelleen täyttää ja ne tulee hävittää asianmukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 15620
12 mg: 11151

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5 mg

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.8.2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.2.2010

12 mg

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.11.1993
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.2.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.7.2020