

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Humatrope 6 mg, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Humatrope 12 mg, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Humatrope 24 mg, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Humatrope 6 mg: Yksi kuiva-ainesylinteriampulli sisältää 6 mg somatropiinia.
Valmiin liuoksen pitoisuus 2,08 mg/ml.

Humatrope 12 mg: Yksi kuiva-ainesylinteriampulli sisältää 12 mg somatropiinia
Valmiin liuoksen pitoisuus 4,17 mg/ml.

Humatrope 24 mg: Yksi kuiva-ainesylinteriampulli sisältää 24 mg somatropiinia
Valmiin liuoksen pitoisuus 8,33 mg/ml.

Somatropiini on yhdistelmä-DNA-tekniikalla (*Escherichia coli*) valmistettu biosynteettinen ihmisen kasvuhormoni.

Täydellinen apuaineluettelo ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin liuosta varten.

Kuiva-aine on valkoista tai melkein valkoista jauhetta.
Liuotinneste on kirkas liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pediatriset potilaat

Humatrope on tarkoitettu riittämättömästä endogeenisen kasvuhormonin erityksestä johtuvan lyhytkasvuisuuden pitkäaikaishoitoon.

Humatrope on myös tarkoitettu turnerin oireyhtymään liittyvän lyhytkasvuisuuden hoitoon. Diagnoosi tulee varmistaa kromosomitutkimuksella.

Humatrope on myös tarkoitettu hidaskasvuisuuden hoitoon ennen murrosikää lapsille, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta.

Humatrope on myös tarkoitettu kasvuhäiriöiden hoitoon (tämänhetkinen pituus SDS < -2.5 (standard deviation score) ja vanhempien pituuteen suhteutettu odotuspituus SDS < -1) lyhyillä lapsilla, jotka ovat syntyneet gestaatioikänsä nähden pieninä (SGA), joiden syntymäpaino ja/tai pituus on alle -2 SD ja joilla ei ole havaittu saavutuskasvua (kasvunopeus SDS < 0 viimeisen vuoden aikana) neljän vuoden ikäisenä tai sen jälkeen.

DNA-analyysillä vahvistetun X-kromosomiin liittyvän lyhytkasvuisuuden (SHOX-geenin (short-stature homeobox containing gene) puutos tai poikkeavuus).

Aikuispotilaat

Humatrope on tarkoitettu kasvuhormonin korvaushoitoon aikuisille, joilla on todettu olevan huomattava kasvuhormonin puutos.

Aikuisiässä todetun vakavan kasvuhormonin puutoksen on todettavasti johduttava hypotalamuksen tai aivolisäkkeen sairaudesta. Potilailla tulee olla vähintään yksi todettu aivolisäkkeen hormonin puute (joka ei ole prolaktiini), joka on diagnosoitu yhden epänormaalin kasvuhormonikokeen perusteella. Jos potilaalla on lapsuudessa isoloitu kasvuhormonin puute (ei näyttöä hypotalamuksen tai aivolisäkkeen sairaudesta tai kraniaalisäteilyksestä), kasvuhormonipuutoksen osoittamiseen suositellaan kahta eri kasvuhormonin stimulaatiokoetta, paitsi potilailla joilla on ikästandardoitu matala IGF-1-arvo (< -2 SDS), joka voi korvata yhden kasvuhormonitestin. Testin diagnostisen rajan tulee olla tiukka.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos ja antoväli ovat yksilöllisiä.

Lasten kasvuhormonin puutos

Suosittelun annos on 0,025–0,035 mg painokiloa kohti päivässä injektiona ihon alle. Tämä vastaa noin 0,7–1,0 mg/m² päivässä.

Aikuisten kasvuhormonin puutos

Suosittelun aloitusannos on 0,15–0,30 mg päivässä injektiona ihon alle. Vanhemmilla ja ylipainoisilla potilailla pienempi aloitusannos saattaa olla tarpeen.

Annosta suurennetaan asteittain potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan riippuen potilaan kliinisestä vasteesta ja seerumin IGF-I konsentraatiosta.

Kokonaisvuorokausiannos ei yleensä ylitä 1 mg:aa.

IGF-I-konsentraation tulisi pysyä ikävakioidun normaalipitoisuuden ylärajan alapuolella. On käytettävä pienintä tehokasta annosta. Iän myötä annosta voidaan joutua pienentämään.

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 ylihoidettuja.

Mikäli potilaalla on pitkään jatkuva ödeema tai voimakkaita parestesioita, annosta tulisi pienentää, jotta välttyttäisiin rannekanavaoireyhtymän kehittymiseltä. (Katso kohta 4.8).

Turnerin oireyhtymä

Suosittelun annos on 0,045–0,050 mg/kg päivässä injektiona ihon alle, mieluiten iltaisin.

Tämä vastaa noin 1,4 mg/m² päivässä.

Krooninen munuaisten vajaatoiminta lapsilla ennen murrosikää

Suosittelun annos on 0,045–0,050 mg/kg päivässä injektiona ihon alle.

Lapsipotilaat, joilla on x-kromosomiin liittyvä lyhytkasvuisuus (SHOX)

Suosittelun annos on 0,045–0,050 mg/kg päivässä injektiona ihon alle.

Lapsipotilaat, jotka ovat syntyneet pieninä gestaatioikänsä nähden (small for gestational age, SGA)

Suosittelun annos on 0,035 mg/kg päivässä (vastaa 1 mg/m² vartalon pinta-alaa päivässä) injektiona ihon alle, kunnes lopullinen pituus on saavutettu (katso kohta 5.1).

Hoito tulisi keskeyttää vuoden hoidon jälkeen, jos kasvunopeuden SDS on alle +1.0 SDS. Hoito tulee keskeyttää, jos kasvunopeus on < 2 cm/vuosi ja jos tarvitaan vahvistusta, luustoikä on > 14 vuotta (tyttöillä) tai > 16 vuotta (pojilla), mikä vastaa epifyysilinjojen sulkeutumista.

Antotapa

Humatrope pistetään ihon alle käyttövalmiiksi valmistamisen jälkeen. Injektiokohtaa tulee vaihdella lipoatrofian välttämiseksi.

Ohjeet lääkkeen käyttökuntoon saattamiseksi ennen sen antoa, katso kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Somatropiinia ei saa käyttää, jos potilaalta todetaan mikä tahansa aktiivi tuumori. Kallonsisäisten kasvainten pitää olla inaktiivisia ja hoidon päättynyt ennen kasvuhormonihoidon aloittamista. Lääkitys tulee lopettaa, jos potilaalta todetaan tuumorikasvun merkkejä.

Jos potilas on yliherkkä metakresolille tai glyserolille, pakkauksessa mukana olevaa liuotinnestettä ei pidä käyttää.

Humatropea ei saa käyttää lapsille, joiden pitkien luiden kasvurustot ovat sulkeutuneet.

Kasvuhormonihoitoa ei pidä aloittaa akuutisti vakavasti sairaille potilaille, joilla on avoimen sydän- tai abdominaalikirurgian seurauksena komplikaatioita, monivammaisille onnettomuuspotilaille tai potilaille, joilla on akuutti hengityspysähdys (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Suurinta suositeltua vuorokausiannosta ei pidä ylittää (ks. kohta 4.2).

Ennen kuin kasvuhormonin korvaushoito aloitetaan aikuisten annossuosituksen mukaisesti, tulee pitkien luiden kasvurustojen sulkeuduttua kasvuhormonivajaus arvioida uudelleen niiltä potilailta, jotka ovat lapsuudessa saaneet kasvuhormonihoitoa pituuskasvun päättymiseen asti.

Kasvuhormonia vaativa diagnoosi ja hoito tehdään alaan perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Toistaiseksi ei ole näyttöä epäilyksille, että kasvuhormonihoito johtaisi kallonsisäisten kasvainten uuskasvuun. Normaali hoitokäytäntö vaatii kuitenkin aivolisäkkeen säännöllisen kuvantamisen potilailla, joilla on anamneesissa jokin aivolisäkkeen poikkeavuus. Näille potilaille suositellaan aivojen kuvaamista ennen kasvuhormonihoidon aloittamista.

Lapsuusiän syövästä selviytyneillä, somatropiinilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu suurempi sekundaaristen kasvainten vaara (hyvän- tai pahanlaatuisten) verrattuna niihin, jotka eivät saaneet somatropiinia. Yleisimpiä näistä sekundaarisista kasvaimista olivat kallonsisäiset kasvaimet.

Jos potilaalla esiintyy voimakasta tai toistuvaa päänsärkyä, näköhäiriöitä, pahoinvointia ja/tai oksentelua, silmänpohjatutkimus on aiheellinen papillaödeeman toteamiseksi. Jos papillaödeema todetaan, hyvänlaatuisen kallonsisäisen hypertonian mahdollisuus on otettava huomioon ja kasvuhormonihoidon lopetus on arvioitava.

Toistaiseksi ei ole riittävästi tietoa, joka auttaisi hoitopäätöksen tekemisessä potilaille, joilla kallonsisäisen paineen nousu on korjaantunut. Mikäli kasvuhormonihoito aloitetaan uudelleen, potilasta on seurattava tarkoin kallonsisäisen paineen nousun oireiden varalta.

Pitkien luiden epifyysien sijoiltaanmeno on tavallista yleisempää potilailla, joilla on umpierityshäiriöitä, kuten kasvuhormonin vajaus. Jos lapsipotilas alkaa ontua kasvuhormonihoidon aikana, hänet on tutkittava tätä mahdollisuutta silmällä pitäen.

Kasvuhormoni lisää kilpirauhasen ekstratyroidaalisen T4-hormonin muuttumista T3:ksi, joka voi paljastaa alkavan kilpirauhasen vajaatoiminnan. Tämän vuoksi kilpirauhasen toiminnan säännöllinen seuranta on tarpeen kaikilla potilailla. Hoidettaessa kasvuhormonilla potilaita, joilla on todettu kilpirauhasen vajaatoiminta, perussairauden korvaushoidon tarkka seuranta on tärkeää.

Lapsipotilaiden hoitoa tulee jatkaa pituuskasvun päättymiseen asti. Annossuositusta ei pidä ylittää, koska siihen liittyy akromegalian, hyperglykemian ja glukosurian riski.

Lapsia, joilla on krooninen munuaisten toiminnanvajausta ja siitä johtuva kasvun hidastuminen, on syytä seurata vuoden ajan ennen kasvuhormonihoidon aloittamista, jotta kasvuhäiriö voidaan varmistaa. Munuaisten vajaatoimintaa hoidetaan konservatiivisella hoidolla (johon sisältyy asidoosin hyperparatyroidismin ja ravitsemuksen tarkkailu vuoden ajan ennen kasvuhormonihoidon aloittamista), joka on vakiintunut ja sitä jatketaan kasvuhormonihoidon ajan. Kasvuhormonihoito tulee keskeyttää ennen munuaissiirtoa.

Kasvuhormonin vaikutuksia toipumisaikana tutkittiin kahdessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa. Näihin tutkimuksiin osallistui 522 vakavasti sairasta potilasta, joille oli tehty avosydänleikkaus tai vatsan alueen leikkaus tai joilla oli onnettomuuden aiheuttamia monivammoja tai joilla oli akuutti hengitysvajausta. Kuolleisuus oli korkeampi kasvuhormonia saaneiden ryhmässä (41,9 % vs. 19,3 %) plaseboryhmään verrattuna (annos 5,3–8 mg/pv). Mikäli potilas saa kasvuhormonihoitoa hyväksytyihin indikaatioihin, hoidon jatkamisen turvallisuutta edellä kuvatuissa tapauksissa ei ole vahvistettu. Siksi akuutisti vakavasti sairailta potilailla tulisi harkita kasvuhormonihoidon jatkamista punnitsemalla siitä aiheutuva hyöty mahdolliseen riskiin verrattuna.

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). Jos estrogeenin antotapaa muutetaan (oraalisesta transdermaaliseen tai päinvastoin) tulee kasvuhormonin annostusta säätää uudelleen. Erityisesti miehillä herkkyys kasvuhormoniin saattaa kasvaa ajan myötä (joka näkyy muutoksena seerumin IGF-I arvossa verrattuna kasvuhormoniannokseen).

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).

Humatropella ei ole käyttöaihetta geneettisesti vahvistetun Prader–Willin syndrooman aiheuttaman kasvuhäiriön hoitoon, ellei kasvuhormonin puutos ole diagnosoitu Prader–Willin syndrooman lisäksi. Uniapneaa ja äkillisiä kuolemia on raportoitu kasvuhormonihoidon aloituksen jälkeen potilailla, joilla on Prader–Willin syndrooma ja joilla on yksi tai useampi seuraavista riskitekijöistä: kova liikalihavuus, aikaisempi ylähengitystien tukkeuma tai uniapnea tai hengitystieinfektio, jonka syytä ei ole tunnistettu.

Potilailta tulee seurata merkkejä glukoosi-intoleranssista, koska kasvuhormoni voi vähentää insuliiniherkkyyttä. Diabeetikon insuliiniannosta voidaan joutua säätämään kasvuhormonihoidon aloittamisen jälkeen. Potilaita, joilla on diabetes tai glukoosi-intoleranssi tulee seurata tarkoin kasvuhormonihoidon aikana.

lääkkäät henkilöt (ikä \geq 65 vuotta) ovat herkempiä Humatropen vaikutukselle, joten he saattavat olla alttiimpia (vakaville) haittatapahtumille.

Kokemus yli 80-vuotiaiden potilaiden hoidosta on rajallista.

Aikuisten pitkäaikaisesta hoidosta ei ole kokemuksia.

Lyhyillä lapsilla, jotka ovat syntyneet pieninä gestaatioikään nähden, tulee ennen hoidon aloittamista sulkea pois muut lääketieteelliset syyt tai hoidot, jotka voivat vaikuttaa häiritsevästi kasvuun.

Lapsilta, jotka ovat syntyneet pieninä gestaatioikään nähden, suositellaan plasman paastoinsuliinin ja verensokerin mittausta ennen hoidon aloitusta ja vuosittain sen jälkeen. Potilaille, joilla on suurentunut diabetesriski (esim. suvussa esiintynyt diabetesta, liikalihavuus, kova insuliiniresistenssi, acanthosis nigricans) tulee tehdä oraalinen glukoosirasituskoete (OGTT). Jos potilaalle puhkeaa diabetes, kasvuhormonia ei saa antaa, ennen kuin potilaan diabeteksen hoito on vakiintunut. Sen jälkeen kasvuhormonia voidaan antaa, edellyttäen että diabeteksen hoitotasapainoa seurataan tarkasti. Insuliiniannosta saatetaan joutua suurentamaan.

Lapsilta, jotka ovat syntyneet pieninä gestaatioikään nähden, on suositeltavaa mitata plasman IGF-I pitoisuus ennen hoidon alkua ja kahdesti vuodessa sen jälkeen. Jos toistetuissa mittauksissa IGF-I taso ylittää $+2$ SD verrattuna samanikäisiin, samaa sukupuolta oleviin, samalla puberteettikehityksen asteella oleviin lapsiin/nuoriin, tulee IGF-I / IGFBP-3 -suhde ottaa huomioon harkittaessa annosmuutosta.

Lapsilla, jotka ovat syntyneet pieninä gestaatioikään nähden ja joilla on x-kromosomiin liittyvä lyhytkasvuisuus, ei suositella Humatrope-hoidon aloittamista lähellä puberteetin alkua vähäisestä kokemuksesta johtuen.

Hoidettaessa kasvuhormonilla lyhyitä lapsia, jotka ovat syntyneet pieninä gestaatioikään nähden, saattaa osa hoidolla saavutetusta kasvuhyödystä jäädä saamatta, jos hoito lopetetaan ennen kuin lopullinen pituus on saavutettu.

Haimatulehdus lapsilla

Somatropiinilla hoidetuilla lapsilla on suurentunut vaara haimatulehduksen kehittymiseen verrattuna somatropiinilla hoidettuihin aikuisiin. Vaikkakin harvinainen, haimatulehduksen mahdollisuus tulee huomioida somatropiinia saaneilla lapsilla, joilla ilmenee vatsakipuja.

Skolioosin eteneminen lapsilla

Skolioosi (selkärangan sivuttainen vinoutuma) voi edetä lapsilla nopean kasvun aikana. Skolioosin merkkejä tulee seurata hoidon aikana.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä valmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kasvuhormonihoitoa saavan diabeetikon insuliinin ja/tai muiden diabeteslääkkeiden annosta voidaan joutua säätämään.

Samanaikainen glukokortikoidihoito heikentää somatropiinin -valmisteen 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 lisämunaaisen kuorikerroksen vajaatoiminnan tai johtaa pienten glukokortikoidikorvaushoidon annosten tehottomuuteen (ks. kohta 4.4).

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

Somatropiini voi lisätä sytokromi P450-entsyymien (CYP) aktiivisuutta ihmisellä. Tämä voi johtaa CYP3A-reittiä metaboloituvien lääkkeiden kuten sukupuoliteroidien, kortikosteroidien, siklosporiinin ja epilepsialääkkeiden pienentyneisiin plasmapitoisuuksiin ja heikentyneeseen tehoon.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Humatropen vaikutuksia lisääntymiseen ei ole tutkittu eläimillä. Ei tiedetä, aiheuttaako somatropiinin käyttö raskauden aikana sikiövaurioita tai vaikuttaako se lisääntymiskykyyn. Humatropea saa antaa raskaana oleville naisille vain, jos se on selvästi tarpeen.

Humatropen käyttöä imetyksen aikana ei ole tutkittu. Ei tiedetä, erittykö somatropiini äidinmaitoon. Koska monet lääkkeet erittyvät äidinmaitoon, Humatropea on annettava varoen imettäville äideille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Humatropella ei tiedetä olevan vaikutuksia ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraava haittavaikutusluettelo perustuu kliinisiin tutkimuksiin ja markkinoille tulon jälkeen raportoituihin spontaaneihin haittavaikutuksiin.

Immuunijärjestelmän häiriöt

Liutinnesteyliherkkyys (metakresoli/glyseroli); esiintyvyys 1 %–10 %.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle: Yleisyys tuntematon (koska saatavissa olevat tiedot eivät riitä arviointiin).

Umpierityshäiriöt

Kilpirauhasen vajaatoiminta; esiintyvyys 1 %–10 %.

Sukupuolielinten ja rintojen häiriöt

Gynekomastia; esiintyvyys lapsilla < 0,01 %, aikuisilla 0,1 %–1 %.

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt

Lievä hyperglykemia; esiintyvyys lapsilla 1 %, aikuisilla 1 %–10 %.

Tyypin 2 diabetes: esiintyvyys lapsilla 0,1 %–1 %, aikuisilla esiintyvyys tuntematon, koska tapauksia on raportoitu vain spontaanisti.

Insuliiniresistenssi.

Hermostojärjestelmän häiriöt

Benigni kallonsisäinen hypertonia; esiintyvyys 0,01 %–0,1 %.

Päänsärky; esiintyvyys aikuisilla > 10 %.

Unettomuus; esiintyvyys lapsilla < 0,01 %, aikuisilla 1 %–10 %.

Parestesiat; esiintyvyys lapsilla 0,01 %–0,1 %, aikuisilla 1 %–10 %.

Rannekanavaoireyhtymä esiintyvyys aikuisilla 1 %–10 %.

Verisuonistohäiriöt

Verenpaineen nousu; esiintyvyys lapsilla < 0,01 %, aikuisilla 1 %–10 %.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Dyspnea: esiintyvyys 1 %–10 % aikuisilla.

Uniapnea: esiintyvyys 1 %–10 % aikuisilla.

Luusto, lihakset ja sidekudokset

Paikallinen lihassärky (myalgia); esiintyvyys aikuisilla 1 %–10 % ja lapsilla 0,01 %–0,1 %

Nivelkivut ja nivelvaivat (artralgia); esiintyvyys aikuisilla > 10 %.

Skolioosin eteneminen; esiintyvyys lapsilla 1 %–10 %

Yleisluontoiset häiriöt ja annostuspaikan tila

Heikkouden tunne; esiintyvyys 0,1 %–1 %.

Kipua ja ärsytystä injektiokohdassa; esiintyvyys 1 %–10 %.

Ödeema (paikallinen ja yleinen); esiintyvyys lapsilla 1 %–10 %, aikuisilla 10 %.

Tutkimukset

Glukosuria; esiintyvyys lapsilla < 0,01 %, aikuisilla 0,01 %, < 0,1 %.

Pediatriset potilaat

Kasvuhormonin puutosta sairastaville potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa noin 2 %:lle potilaista kehittyi kasvuhormonin vasta-aineita. Turnerin oireyhtymää sairastavista potilaista, jotka saivat suurempia annoksia, vasta-aineita kehittyi jopa 8 %:lle. Vasta-aineiden sitoutumiskyky oli huono, eivätkä ne vaikuttaneet haitallisesti kasvuun. Kasvuhormonivasta-ainemääritys tulee tehdä potilaille, jotka eivät reagoi hoitoon.

Lievää ja ohimenevää turvotusta todettiin hoidon varhaisvaiheessa.

Leukemiatapauksia on raportoitu pienellä osalla lapsia, jotka ovat saaneet kasvuhormonia. Ei ole kuitenkaan näyttöä siitä, että leukemian esiintyvyys olisi lisääntynyt kasvuhormonihoitoa saaneilla lapsilla ilman muita siihen altistavia tekijöitä.

Aikuispotilaat

Aikuisiän kasvuhormonin puutosta sairastavilla potilailla turvotus, lihaskipu sekä nivelkipu ja niveloireet ovat liittyneet hoidon varhaisvaiheeseen ja ovat yleensä olleet ohimeneviä.

Kasvuhormonihoitoa saaneet aikuispotilaat, joilta kasvuhormonin puutos on todettu lapsuudessa, ovat yleensä ilmoittaneet saaneensa harvemmin haittavaikutuksia kuin potilaat, joille kasvuhormonivajaus on kehittynyt aikuisiässä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Akuutti yliannostus voi aluksi aiheuttaa hypoglykemiaa ja myöhemmin hyperglykemiaa. Pitkäaikaisen yliannostuksen voidaan ajatella aiheuttavan akromegalian kaltaisen taudinkuvan, kuten kasvuhormonin liikaerityskin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aivolisäkkeen etulohkon hormonit ja analogit, ATC-koodi:H01AC01.

Humatrope on yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu polypeptidihormoni, joka koostuu 191 aminohapon ketjusta. Sen molekyylipaino on 22,125 daltonia. Valmisteen aminohappojärjestys on sama kuin ihmisen aivolisäkkeen kasvuhormonin. Somatropiini tuotetaan *Escherichia coli* -bakteerissa, johon on siirretty ihmisen kasvuhormonigeeni.

Humatropen vaikutukset elimistössä vastaavat ihmisen itsensä tuottaman kasvuhormonin vaikutuksia.

Humatrope stimuloi pitkien luiden kasvurustoja. Lisäksi se edistää solujen proteiinisynteesiä ja typen hyväksikäyttöä.

Somatropiini stimuloi rasva-aineenvaihduntaa. Se lisää plasman rasvahappojen ja HDL-kolesterolin pitoisuutta ja vähentää kokonaiskolesterolin pitoisuutta.

Kasvuhormoni normalisoi kasvuhormonin puutosta potevien potilaiden ruumiinrakennetta pienentämällä kehon rasvavarastoja ja lisäämällä lihas-luomassaa. Kasvuhormonin puutosta sairastavien potilaiden pitkäaikaishoito lisää luuston mineraalitiheyttä.

Somatropiini voi aiheuttaa insuliiniresistenssiä. Suuret ihmisen kasvuhormoniannokset voivat heikentää glukoosin sietoa.

Tähänastisten kliinisten tutkimusten mukaan Turnerin oireyhtymää sairastavien potilaiden pituuskasvua voidaan lisätä keskimäärin $3,3 \pm 3,9$ cm yli odotusarvon.

Kaksi vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa SGA-potilaat (keski-ikä $9,5 + 0,9$ vuotta), joita hoidettiin Humatrope-annoksella $0,067$ mg/kg päivässä, keskimääräinen saavutettu lisäys pituudessa oli $+1,2$ SDS hoidon aikana. Tässä tutkimuksessa Humatropella saadut tulokset ovat verrannollisia tuloksiin, jotka on saavutettu muilla yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistetuilla kasvuhormonivalmisteilla.

Pediatriset potilaat

Avoin, havainnoiva GeNeSIS-monikeskustutkimus (Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study, kansainvälinen tutkimus lyhytkasvuisuuden genetiikasta ja neuroendokrinologiasta) oli myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuusseurantatutkimus. Siinä todettiin, että lapsipotilaiden lopullisen pituuden SDS-arvo suureni hyväksytyissä käyttöaiheissa seuraavasti: kasvuhormonin puutos, $1,39 \pm 1,14$ SDS (somatropiinihoidon kesto $6,0 \pm 3,7$ v); Turnerin oireyhtymä, $0,95 \pm 0,82$ SDS (hoidon kesto $6,4 \pm 3,3$ v); SHOX (short stature homeobox) -geenin puutos tai poikkeavuus, $0,86 \pm 0,91$ SDS (hoidon kesto $4,7 \pm 2,6$ v); gestaatioikään nähden pienikokoisina syntyneet SGA-lapset, $1,11 \pm 0,96$ SDS (hoidon kesto $5,4 \pm 3,0$ v); ja krooninen munuaisten vajaatoiminta, $0,88 \pm 0,81$ SDS (hoidon kesto $5,8 \pm 2,8$ v).

Lasten somatropiinihoitoa arvioineen pitkän aikavälin havainnointitutkimuksen (GeNeSIS) tulokset perustuivat tietoihin 22 311:stä somatropiinihoitoa saaneesta potilaasta, joista 63,0 %:lla oli kasvuhormonin puutos, 12,7 %:lla idiopaattinen lyhytkasvuisuus, 8,4 %:lla Turnerin oireyhtymä, 5,7 % oli syntynyt pienikokoisena gestaatioikään nähden, 2,6 %:lla oli SHOX-geenin puutos tai poikkeavuus, 0,4 %:lla oli krooninen munuaisten vajaatoiminta, 5,5 %:lla oli muu syy ja 1,7 %:lla tuntematon syy. Tutkimuksen tulokset vastasivat somatropiinin tiedossa olevaa turvallisuusprofiilia. Keskeisiä turvallisuustavoitteita eli tyypin 2 diabeteksen ilmaantuvuutta, *de novo*-syöpien ilmaantuvuutta ja kuolleisuutta arvioitiin vertaamalla tutkittavien tietoja perusväestön rekisteritietoihin samalta ajalta. Somatropiinihoitoa saaneista potilaista 21 448 oli analyysikelpoisia. Heistä 18:lle kehittyi tyypin 2 diabetes tutkimuksen aikana. Kuitenkin ilmoitettiin, että 13:lla näistä

18 potilaasta oli ollut entuudestaan diabeteksen riskitekijöitä. Tyypin 2 diabeteksen standardoitu ilmaantuvuussuhde (95 % :n lv) oli merkittävästi suurentunut somatropiinihoitoa saaneilla lapsilla [3,77 (2,24–5,96)]. Ilmaantuvuus oli 16,8 tapausta 100 000 altistunutta henkilövuotta kohti eli tyypin 2 diabeteksen kehittyminen oli harvinaista. Primaarisyyöpien (kaikki sijainnit) kohdalla standardoitu ilmaantuvuussuhde (95 % :n lv) potilailla, joilla ei ollut aiempaa syyöpiä, oli 0,71 (0,39–1,20). Suhdeluku perustuu 14 tapaukseen. Somatropiinihoitoa saaneiden potilaiden joukossa ilmoitettiin 45 kuolemantapausta.

Tutkimuksen seurannassa olleiden potilaiden joukossa tapahtui 42 kuolemantapausta, joiden pohjalta laskettu standardoitu kuolleisuussuhde (95 % :n lv) kokonaiskuolleisuudelle oli kaikissa lyhytkasvuisuuden tyyeissä yhteensä 0,6 (0,4–0,8). Standardoitu kuolleisuussuhde oli merkittävästi suurentunut ainoastaan potilailla, joilla oli anamneesissa elimellinen kasvuhormonin puutos, etenkin potilailla, joilla elimellinen kasvuhormonin puutos johtui aiemmasta maligniteetista.

5.2 Farmakokineetiikka

Vapaaehtoisille aikuisille miespuolisille koehenkilöille annetun 100 mikrog/kg annoksen jälkeen seerumin huippupitoisuus (C_{max}) oli noin 55 ng/ml, puoliintumisaika ($t_{1/2}$) lähes neljä tuntia ja maksimaalinen imeytyminen ($AUC_{[0-\infty]}$) noin 475 ng/h/ml.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Humatrope on yhdistelmätekniikalla valmistettu ihmisen kasvuhormoni. Subkroonisissa toksisuuskokeissa ei ole raportoitu ilmenneen vakavia vaikutuksia. Tämän ihmisen kasvuhormonivalmisteen (Humatropen) karsinogeenisuutta ja vaikutuksia fertilitettiin ei ole tutkittu pitkäaikaisissa eläinkokeissa. Ei ole toistaiseksi näyttöä siitä, että Humatrope-valmiste olisi mutageeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine:
mannitoli,
glysiini,
kaksiemäksinen natriumfosfaatti,
fosforihappo ja
natriumhydroksidi.

Liutinneste:
glyseroli,
metakresoli,
injektionesteisiin käytettävä vesi,
kloorivetyhappo ja
natriumhydroksidi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkettä ei saa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Ennen liuotusta 3 vuotta.

Liuottamisen jälkeen valmis tuote säilyy maksimissaan 28 päivää (2 °C – 8 °C). Päivittäinen huoneenlämpöaltistus ei saa ylittää 30 minuuttia.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa 2 °C – 8 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkauskoot:

Humatrope 6 mg: 1 sylinteriampulli (tyypin I lasia) sisältää 6 mg injektiokuiva-ainetta ja esitäytettyruisku (tyypin I lasia, kuminen mäntä) sisältää 3,17 ml liuotinnestettä. Pakkaukset: 1, 5 ja 10 kappaletta.

Humatrope 12 mg: 1 sylinteriampulli (tyypin I lasia) sisältää 12 mg injektiokuiva-ainetta ja esitäytettyruisku (tyypin I lasia, kuminen mäntä) sisältää 3,15 ml liuotinnestettä. Pakkaukset: 1, 5 ja 10 kappaletta.

Humatrope 24 mg: 1 sylinteriampulli (tyypin I lasia) sisältää 24 mg injektiokuiva-ainetta ja esitäytettyruisku (tyypin I lasia, kuminen mäntä) sisältää 3,15 ml liuotinnestettä. Pakkaukset: 1, 5 ja 10 kappaletta.

Kaikkia pakkauskoja ei ole välttämättä myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ohjeet valmistamiselle ja käsittelylle

Humatrope-injektiokuiva-aineen luottamiseen tulee käyttää mukana olevaa liuotinnesteruiskua. Kuiva-ainesylinteriampulli kiinnitetään esitäytettyyn liuotinnesteruiskuun, jonka jälkeen sen sisältö ruiskutetaan kokonaisuudessaan kuiva-ainesylinteriampulliin. Liuotinnesteruiskun neula suuntaa nesteen kuiva-ainesylinteriampullin sisäpintaa pitkin. Kääntelee sylinteriampullia luottimen lisäyksen jälkeen varovasti ylösalas kymmenen kertaa, kunnes kuiva-aine on täysin liennut. EI SAA RAVISTAA. Syntyneen liuoksen tulee olla kirkasta eikä siinä saa olla hiukkasia. Jos liuos on sameaa tai siinä on hiukkasia, sitä EI SAA käyttää.

Humatrope -kuiva-ainesylinteriampullia voidaan käyttää näiden sylinteriampullien kanssa yhteensopivissa CE-merkin saaneissa injektiokynissä. Sylinteriampullin kynään laittamisessa, neulan kiinnittämisessä ja Humatrope-injektion pistämisessä noudatetaan kynän valmistajan ohjeita.

Liuotinnesteruisku on kertakäyttöinen, ja se tulee hävittää käytön jälkeen. Humatrope-valmisteen annostelussa tulee käyttää joka kerta steriiliä neulaa.

Jokainen käyttämätön lääkevalmiste ja jätemateriaali tulee hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Eli Lilly Finland Ab, Laajalahdentie 23, 00330 Helsinki.

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11603 6 mg
11604 12 mg
11605 24 mg

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 7.11.1994

Myyntiluvan uudistamispäivämäärät: 26.11.1996/ 22.11.2001/ 22.11.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.1.2019