

LIITE III

VIITEJÄSENVALTION MUUTETTU VALMISTEYHTEENVETO

Huomioitavaa: Oheinen valmisteyhteenveto oli Genotropinia ja sen rinnakkaisnimiä käsittelevän 7(5) artiklan mukaista tutkimuspyyntöä koskevan Komission päätöksen liitteenä. Teksti oli ajantasainen päätöksentekohetkellä.

Komission päätöksen jälkeen Jäsenvaltioiden viranomaiset päivittävät tuoteinformaatiota tarpeen mukaan. Sen vuoksi tämä valmisteyhteenveto ei välttämättä vastaa tämänhetkistä tekstiä.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<Kauppanimi>

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Somatropiini (INN), yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistettu ihmisen kasvuhormoni, jota tuotetaan *E. coli* -viljelmissä.

<Täydennetään asianmukaisesti>

Apuaineet, ks. 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 ja Turnerin oireyhtymään tai krooniseen munuaisten vajaatoimintaan liittyvä kasvuhäiriö.

Kasvuhäiriö (nykyinen pituus < -2.5 SD ja vanhempien pituuteen suhteutettu odotuspituus < -1 SD) sellaisilla raskauden kestoon 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. Potilaalla, jolla on vaikea aikuisiän kasvuhormonin vajaus, on määritelmällisesti jokin tunnettu hypotalamuksen tai aivolisäkkeen sairaus ja vähintään yksi tunnettu aivolisäkkeen hormonin vajaus, lukuun ottamatta prolaktiinia. Tällaiselle potilaalle on tehtävä yksi rasisutestit, jonka avulla kasvuhormonin vajaus voidaan diagnosoida tai poissulkea. Sellaiselle potilaalle, jolla on lapsuusiällä alkanut yksittäisen kasvuhormonin vajaus (ei viitteitä hypotalamuksen tai aivolisäkkeen sairaudesta eikä kallon säteilytyksestä), olisi suositeltavaa tehdä kaksi rasisutestiä, lukuun ottamatta niitä potilaita, joilla pienten IGF-I-pitoisuuksien (< 2 SD) vuoksi voidaan harkita vain yhden testin tekemistä. Rasisutestien raja-arvon olisi oltava tiukka.

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 riittämättömyydestä 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.

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

Kasvuhäiriö raskauden keston nähden pienikokoisina syntyneillä lyhytkasvuisilla lapsilla (SGA, small for gestational age): Annostussuositus 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 (tytöillä) 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 vaja	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
SGA-lapset	0,035	1,0

Kasvuhormonin vaja aikuisilla: Hoito olisi aloitettava pienellä annoksella, 0,15 - 0,3 mg vuorokautta kohti. Annosta suurennetaan asteittain potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan IGF-I-pitoisuuden perusteella. Hoitotavoitteena olisi oltava insuliininkaltaisen kasvutekijän (IGF-I) pitoisuus 2 SD:n sisällä iän suhteen korjatusta keskiarvosta. Potilaalle, jonka IGF-I-pitoisuudet hoidon alussa ovat normaalit, olisi annettava kasvutekijää, kunnes IGF-I-pitoisuuden normaalin vaihteluvälin yläraja saavutetaan, ylittämättä kuitenkaan 2 SD:tä. Suuntaa-antavina tekijöinä annoksen titraamisessa voidaan käyttää myös kliinistä vastetta ja haittavaikutuksia. Päivittäinen ylläpitoannos on harvoin yli 1,0 mg/vrk. Naispotilas voi tarvita suurempia annoksia kuin miespotilas, sillä miehillä ilmenee lisääntyvää IGF-I-herkkyttä ajan myötä. Tämä merkitsee riskiä, että naiset, erityisesti suun kautta annettavaa estrogeenikorvaushoitoa 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 voi vähentyä. Potilaalle olisi käytettävä pienintä tehokasta annosta.

4.3 Vasta-aiheet

<Kauppanimi>ia ei pitäisi käyttää, jos näyttöä jonkin kasvaimen aktiivisuudesta ilmenee, ja kasvainhoitojen on oltava ohi ennen kasvuhormonihoidon aloittamista.

<Kauppanimi>ia ei saa käyttää kasvun edistämiseen lapsille, joiden kasvulevyt ovat sulkeutuneet.

<Kauppanimi>ia 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. 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kasvuhormonin vajauksen diagnoosin saa tehdä ja <Kauppanimi>-hoidon aloittaa ja sitä valvoa vain valmisteen käyttöaiheiden diagnosointiin ja hoitoon asianmukaisesti pätevöitynyt ja perehtynyt lääkäri.

ei oleellinen Miniquick:illä

Myosiitti on erittäin harvinainen haattapahtuma, 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 <Kauppanimi>ia, joka ei sisällä metakresolia.

Somatropiini saattaa aiheuttaa insuliiniresistenssiä ja joillekin potilaille hyperglykemiaa. Siksi potilaita on seurattava glukoosi-intoleranssin varalta. Joissakin harvinaisissa tapauksissa tyypin II diabetes mellituksen diagnostiset kriteerit voivat täytyä somatropiinihoidon seurauksena, mutta tällöin potilaalla on useimmissa tapauksissa ollut riskitekijöitä, kuten liikalihavuus (mukaan lukien liikalihavat Prader-Willin oireyhtymää sairastavat potilaat), altistava perimä, steroidihoito tai jo ennen kasvuhormonihoitoa heikentynyt glukoosinsietokyky. Diabeteksen hoitoa on ehkä sovitettava somatropiinihoidon aloittamisen yhteydessä potilailla, joilla on jo ilmeinen diabetes mellitus.

Somatropiinihoidon aikana on todettu lisääntyneitä tyrokseenin (T4) muuttumista trijodotyroniiniksi (T3), mikä voi johtaa seerumin T4-pitoisuuden pienenemiseen ja seerumin T3-pitoisuuden suurenemiseen. Kilpirauhashormonipitoisuudet ääreisverenkierrasta mitattuna ovat yleensä pysyneet terveistä koehenkilöistä mitatulla viitevälillä. Somatropiinin vaikutukset kilpirauhashormonitasoihin voivat olla kliinisesti merkityksellisiä potilaille, joilla on sentraalinen subkliininen hypotyreoosi ja joille hypotyreoosi voi teoriassa kehittyä. Sen sijaan tyrokseiniikorvaushoitoa saavilla potilailla voi esiintyä lievää hypertyreoosia. Siksi kilpirauhasen toimintakokeita suositellaan erityisesti sekä somatropiinihoidon aloittamisen että aina annoksen sovittamisen jälkeen.

Pahanlaatuisen sairauden hoidosta johtuvassa kasvuhormonin vajauksessa on suositeltavaa kiinnittää huomiota merkkeihin pahanlaatuisen sairauden uusimisesta.

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

Jos potilaalla esiintyy ankaraa tai toistuvaa päänsärkyä, näköhäiriöitä, pahoinvointia ja/tai oksentelua, on mahdollisen papilledeman toteamiseksi syytä tehdä silmänpohjan tutkimus. Mikäli papillaedeema todetaan, on harkittava hyvänlaatuisen intrakraniaalisen hypertension diagnoosia ja tarvittaessa keskeytettävä kasvuhormonihoito. Tällä hetkellä ei ole riittävä näyttöä, jotta voitaisiin antaa spesifisiä suosituksia kasvuhormonihoidon jatkamisesta potilailla, joiden intrakraniaalinen hypertensio on lievittynyt. Kliinisten kokemusten mukaan hoito voidaan kuitenkin usein aloittaa uudelleen ilman, että intrakraniaalinen hypertensio uusiutuu. Jos kasvuhormonihoito aloitetaan

uudelleen, on intrakraniaalisesta hypertensiosta johtuvien oireiden ilmenemistä seurattava huolellisesti.

Kokemukset yli 60-vuotiaiden potilaiden kasvuhormonihoidosta ovat vähäisiä.

Prader-Willin oireyhtymässä hoitoon on aina yhdistettävä vähäkalorinen ruokavaliohoito.

Skolioosi on yleinen Prader-Willin oireyhtymää sairastavilla. Lapsen skolioosi voi pahentua nopean kasvun vaiheessa. Merkkejä siitä on tarkkailtava hoidon aikana. Kasvuhormonihoidon ei ole kuitenkaan osoitettu lisäävän skolioosin ilmaantuvuutta tai vaikeusastetta.

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

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 glukositoleranssikoe. Jos potilaalla todetaan selvä diabetes, hänelle ei pitäisi antaa kasvuhormonia.

SGA-lasten IGF-I-taso olisi mitattava ennen hoitoa ja sen jälkeen kahdesti vuodessa. Jos IGF-I-tasot ylittävät ikään ja puberteettistatukseen liittyvät viitearvot toistuvasti yli +2 SD:llä, annoksen sovittamista IGF-I/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 lyhytkasvuilla SGA-lapsilla kasvuhormonihoidolla saavutetaan, voidaan menettää, jos hoito lopetetaan ennen loppupituuden saavuttamista.

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 <Kauppanimi>illa hoidettujen ja kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden loppupituudesta.

<Kauppanimi>in 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 <Kauppanimi>ia päivässä kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä (42 % vs. 19 %). Tämän perusteella tällaisia potilaita ei saisi hoitaa <Kauppanimi>illa. Koska ei tiedetä, onko kasvuhormonikorvaushoito turvallinen akuutista henkeä uhkaavasta sairaudesta kärsiville potilaille, hoidon jatkamisesta saatavaa hyötyä on tässä tilanteessa punnittava mahdollista riskiä vasten. <Kauppanimi>-hoidosta mahdollisesti saatavaa hyötyä on punnittava hoitoon mahdollisesti liittyviä riskejä vasten kaikilla potilaille, joille kehittyä muita tai samanlaisia akuutteja henkeä uhkaavia sairauksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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 ja kohdasta 4.2 suun kautta annettavaa estrogeenikorvaushoitoa koskevat tiedot.

4.6 Raskaus ja imetys

Kliinisiä kokemuksia valmisteiden käytöstä raskaana oleville naisille ei ole saatavana. Eläinkokeista saadut tulokset ovat puutteellisia. <Kauppanimi>-hoito on keskeytettävä, jos potilas tulee raskaaksi.

Aivolisäkkeen kasvuhormonin pitoisuudet pienenevät normaalin raskauden aikana huomattavasti 20. raskausviikon jälkeen, ja kasvuhormoni korvautuu lähes kokonaan istukan kasvuhormonilla 30. raskausviikkoon mennessä. Näin ollen somatropiini- ja korvaushoidon jatkaminen ei todennäköisesti olisi välttämätöntä kasvuhormonin vajausta sairastaville naisille viimeisen raskauskolmanneksen aikana.

Ei tiedetä, erittyykö somatropiini rintamaitoon, mutta muuttumattoman proteiinin imeytyminen lapsen maha-suolikanavasta on erittäin epätodennäköistä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu.

4.8 Haittavaikutukset

Kasvuhormonin vajausta sairastavilla potilailla esiintyy tyypillisesti solunulkoisen nesteen vajausta, mutta kun somatropiinihoito aloitetaan, vajuustila korjaantuu nopeasti. Nesteen kertymiseen liittyvät haittavaikutukset, kuten perifeerinen edeema, raajojen jäykkyys, nivel- tai lihaskipu ja tuntohäiriöt, 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.

Ohimenevät paikalliset ihoreaktiot pistokohdassa ovat lapsilla tavallisia.

Joissakin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu tyypin II diabetes mellitusta.

Joissakin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu hyvänlaatuista intrakraniaalista hypertensiota.

Rannekanavaoireyhtymä on epätavallinen haittatapahtuma aikuisilla.

Somatropiini on saanut aikaan vasta-ainemuodostusta noin 1 prosentille potilaista. Vasta-aineiden sitoutumiskyky on ollut heikko eikä niiden muodostumiseen ole liittynyt kliinisiä muutoksia.

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet.

Erittäin harvinaiset (<1/10 000): Leukemia.

Immuunijärjestelmän häiriöt.

Yleiset (>1/100, <1/10): Vasta-aineiden muodostus.

Umpierityshäiriöt.

Harvinaiset (>1/10 000, <1/100): Tyypin II diabetes mellitus.

Hermojärjestelmän häiriöt.

Yleiset (>1/100, <1/10): Tuntoharhat aikuisilla.

Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100): Rannekanavaoireyhtymä aikuisilla; tuntoharhat lapsilla.

Harvinaiset (>1/10 000, <1/1000): Hyvänlaatuinen kallonsisäinen hypertensio.

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt.

Yleiset (>1/100, <1/10): Ohimenevät paikalliset ihoreaktiot lapsilla.

Tuki- ja liikuntaelimestön, sidekudosten ja luuston häiriöt.

Yleiset (>1/100, <1/10): Raajojen jäykkyys, nivel- ja lihaskipu aikuisilla.

Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100): Raajojen jäykkyys, nivel- ja lihaskipu lapsilla.

Yleisluontoiset häiriöt ja annostuspaikan tila.

Yleiset (>1/100, <1/10): Perifeerinen edeema aikuisilla.

Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100): Perifeerinen edeema lapsilla.

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 *<Kauppanimi>*-hoidon aloittamista.

Somatropiinilla hoidetuilla kasvuhormonipuutteisilla lapsilla on ilmoitusten mukaan ilmennyt leukemiaa erittäin harvoin, mutta sen ilmaantuvuus näyttäisi olevan samanlainen kuin lapsilla, joilla ei ole kasvuhormonin vajausta.

4.9 Yliannostus

Yliannostus- tai myrkytystapauksia ei ole raportoitu.

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, ATC-koodi on H01A C01.

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

- rasva-aineenvaihdunta: Somatropiini indusoi LDL-kolesteroli reseptoreita 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 insuliinitasoja, 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 mineraalisältöä ja tiheyttä ruumiinpainon kuormittamissa kohdissa.
- fyysinen suorituskky: Pitkäkestoinen somatropiinihoito lisää lihasvoimaa ja parantaa fyysistä suorituskkyä. 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. Pitkäaikaiset turvallisuustiedot ovat vielä vähäisiä.

5.2 Farmakokinetiikka

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, erirotuisilla 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-solunsalpaajaa. 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

<Täydennetään asianmukaisesti>

6.2 Yhteensopimattomuudet

<Täydennetään asianmukaisesti>

6.3 Kestoaika

<Täydennetään asianmukaisesti>

6.4 Säilytys

<Täydennetään asianmukaisesti>

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

<Täydennetään asianmukaisesti>

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

<Täydennetään asianmukaisesti>

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ