

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ngenla 24 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Ngenla 60 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ngenla 24 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi millilitra liuosta sisältää 20 mg somatrogonia*.

Yksi esitäytetty kynä sisältää 24 mg somatrogonia 1,2 ml:ssa liuosta.

Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan kerta-injektiona 0,2–12 mg:n annoksia 0,2 mg:n lisäyksinä.

Ngenla 60 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi millilitra liuosta sisältää 50 mg somatrogonia*.

Yksi esitäytetty kynä sisältää 60 mg somatrogonia 1,2 ml:ssa liuosta.

Yhdestä esitäytetystä kynästä saadaan kerta-injektiona 0,5–30 mg:n annoksia 0,5 mg:n lisäyksinä.

*Tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Liuos on kirkas ja väritön tai hieman vaaleankeltainen liuos, jonka pH on 6,6.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ngenla on tarkoitettu vähintään 3-vuotiaiden lasten ja nuorten riittämättömästä kasvuhormonin erityksestä johtuvan kasvuhäiriön hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavalla ja sitä seuraavalla lääkäriellä pitää olla pätevyys ja kokemusta pediatrien potilaiden kasvuhormonin vajauksen diagnosoinnista ja hoidosta.

Annostus

Suosittelun annos on 0,66 mg/kg kerran viikossa injektiona ihon alle.

Esitäytettyjen kynien asetusta voidaan säätää siten, että niistä saadaan lääkärin määräämä annos.

Annos voidaan pyöristää ylös- tai alaspäin potilaan yksilöllisen tarpeen mukaan lääkärin asiantuntija-arvion perusteella.

Kun tarvitaan yli 30 mg:n annoksia (eli paino on yli 45 kg), on annettava kaksi injektiota.

Aloitusannos potilaille, jotka siirtyvät Ngenla-valmisteen käyttöön päivittäin otettavasta kasvuhormonilääkevalmisteesta

Päivittäin otettavista kasvuhormonilääkevalmisteista viikoittaiseen somatrogonihoitoon siirtyville potilaille somatrogonihoito voidaan aloittaa annoksella 0,66 mg/kg/viikko viimeistä päivittäistä injeksiota seuraavana päivänä.

Annostitus

Somatrogoniannosta voidaan tarvittaessa muuttaa kasvunopeuden, haittavaikutusten, painon ja seerumin insuliininkaltaisen kasvutekijän 1 (IGF-1) pitoisuuden perusteella.

IGF-1-pitoisuutta seurattaessa näytteet pitää ottaa aina 4 päivää edellisen annoksen ottamisen jälkeen. Annoksen säätämiseksi tulee tavoitella normaalilla vaihteluvälillä olevaa keskimääräistä IGF-1:n standardipitoisuuksien määrää (SDS), eli arvoa -2 – +2 (mieluiten lähellä arvoa 0 SDS).

Jos potilaan IGF-1-pitoisuus seerumissa ylittää iän ja sukupuolen mukaisen keskimääräisen viitearvon yli 2 SDS, somatrogoniannosta pitää pienentää 15 %. Joidenkin potilaiden annosta voi olla tarpeen pienentää useammin kuin kerran.

Hoidon arviointi ja lopettaminen

Tehoa ja turvallisuutta pitää arvioida noin 6–12 kuukauden välein. Arviointi voi perustua kasvua ja kehitystä kuvaaviin parametreihin, biokemiaan (IGF-1, hormonit, glukoosipitoisuus) ja puberteettitilastukseen. Seerumin IGF-1:n SDS-arvon seuraamista koko hoitojakson ajan suositellaan. Puberteetin aikana pitää harkita tiheämpiä arvioita.

Hoito pitää lopettaa, kun havaitaan merkkejä epifyysilinjojen sulkeutumisesta (ks. kohta 4.3). Hoito pitää lopettaa myös, jos potilas on saavuttanut lopullisen pituutensa tai lähes lopullisen pituutensa eli vuosittainen kasvunopeus on < 2 cm/vuosi tai luustoikä on tytöillä > 14 vuotta tai pojilla > 16 vuotta.

Annoksen jääminen väliin

Potilaiden pitää huolehtia säännöllisestä lääkkeenottopäivästä. Jos somatrogoniannos jää pistämättä, se pitää pistää mahdollisimman pian 3 päivän kuluessa annoksen pistämättä jäämisestä, minkä jälkeen jatketaan tavanomaista viikoittaista hoitoaikataulua. Jos annoksen pistämättä jäämisestä on kulunut yli 3 päivää, väliin jäänyt annos pitää jättää pistämättä ja seuraava annos pitää pistää tavanomaisena hoitoaikataulun mukaisena päivänä. Tämän jälkeen potilas voi kummassakin tapauksessa jatkaa hoitoa tavanomaisen viikoittaisen hoitoaikataulun mukaan.

Lääkkeenottopäivän muuttaminen

Viikoittaista lääkkeenottopäivää voidaan tarvittaessa muuttaa, kunhan kahden annoksen väliin jäävä aika on vähintään 3 päivää. Uuden lääkkeenottopäivän valinnan jälkeen jatketaan viikoittaista hoitoaikataulua.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Somatrogonin turvallisuutta ja tehoa yli 65 vuoden ikäisten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Somatrogonia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Annossuosituksia ei voida antaa.

Maksan vajaatoiminta

Somatrogonia ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Annossuosituksia ei voida antaa.

Pediatriset potilaat

Somatrogonin turvallisuutta ja tehoa vastasyntyneiden, imeväisikäisten ja alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Somatrogoni annetaan injektiona ihon alle.

Somatrogoni injisoidaan vatsaan, reisiin, pakaroihin tai olkavarsiin. Injektiokohtaa pitää vaihdella jokaisella antokerralla lipoatrofian ehkäisemiseksi (ks. kohta 4.8). Olkavarsiin ja pakaroihin injektio antaa potilasta hoitava henkilö.

Potilaan ja häntä hoitavan henkilön pitää saada pistoksen itse antamisen tueksi opastusta, jotta he osaavat antotoimenpiteen.

Jos täyden annoksen antamiseen tarvitaan useampi kuin yksi injektio, jokainen injektio pitää antaa eri injektiokohtaan lipoatrofian ehkäisemiseksi.

Somatrogoni annostellaan kerran viikossa, joka viikko samana viikonpäivänä mihin tahansa aikaan päivästä.

Ngenla 24 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Esitäytetystä kynästä saadaan 0,2–12 mg:n somatrogoniannoksia 0,2 mg:n (0,01 ml:n) lisäyksinä.

Ngenla 60 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Esitäytetystä kynästä saadaan 0,5–30 mg:n somatrogoniannoksia 0,5 mg:n (0,01 ml:n) lisäyksinä.

Ks. kohdasta 6.6 sekä pakkausselosteen lopusta ohjeet ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys somatrogonille (ks. kohta 4.4) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Somatrogonia ei päivittäin otettavista kasvuhormonilääkevalmisteista saadun kokemuksen perusteella saa käyttää, jos on näyttöä jonkin kasvaimen aktiivisuudesta. Kallonsisäisten kasvainten on oltava inaktiivisia ja kasvaimen hoidon on oltava päättynyt ennen kasvuhormonihoidon aloittamista. Jos kasvaimen todetaan kasvavan, hoito pitää keskeyttää (ks. kohta 4.4).

Somatrogonia ei saa käyttää kasvun edistämiseen lapsilla, joiden epifyysilinjat ovat sulkeutuneet.

Potilaille, joilla on akuutti kriittinen sairaus ja komplikaatioita avosydänleikkauksen, vatsaleikkauksen, tapaturmaisen monivamman, akuutin hengityksen vajaatoiminnan tai vastaavien seurauksena, ei saa antaa somatrogonihoitoa (tiedot korvaushoitopotilaista, ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyys

Päivittäin otettavien kasvuhormonilääkevalmisteiden yhteydessä on raportoitu vakavia systeemisiä yliherkkyysreaktioita (esim. anafylaksiaa, angioedeemaa). Jos vakava yliherkkyysreaktio ilmaantuu, somatrogonin käyttö pitää lopettaa heti. Potilasta pitää hoitaa viipymättä tavanomaisten

hoitokäytäntöjen mukaisesti ja hänen vointiaan on seurattava, kunnes oireet ja löydökset ovat hävinneet (ks. kohta 4.3).

Hypoadrenalismi

Julkaistujen tietojen perusteella kasvuhormonihoitoa päivittäin käyttävillä potilailla, joilla on aivolisäkehormoni(e)n vaje tai sen riski, voi olla seerumin pienentyneen kortisolipitoisuuden ja/tai sentraalisen (sekundaarisen) hypoadrenalismin riski. Glukokortikoidikorvaushoitoa aiemmin diagnosoidun hypoadrenalismin hoitoon saavilla potilailla voi lisäksi olla tarpeen suurentaa ylläpitoannosta tai stressitilanteissa käytettävää annosta somatrogonihoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.5). Potilaita, joilla tiedetään olevan hypoadrenalismi, pitää seurata pienentyneen seerumin kortisolipitoisuuden ja/tai glukokortikoidiannoksen suurentamistarpeen havaitsemiseksi (ks. kohta 4.5).

Kilpirauhasen toiminnan heikkeneminen

Kasvuhormoni lisää T4:n ekstrasjroidaalista muuntumista T3:ksi ja voi paljastaa piilevän kilpirauhasen vajaatoiminnan. Potilaalla ennestään oleva kilpirauhasen vajaatoiminta pitää hoitaa kliinisen tutkimuksen perusteella ennen somatrogonihoidon aloittamista. Kilpirauhasen vajaatoiminta heikentää kasvuhormonihoitoon saatavaa vastetta, joten potilailta pitää tutkia kilpirauhasen toiminta säännöllisesti ja heille pitää antaa tarvittaessa kilpirauhashormonikorvaushoitoa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Prader-Willin oireyhtymä

Somatrogonia ei ole tutkittu potilailla, joilla on Prader-Willin oireyhtymä. Somatrogoni ei ole tarkoitettu pitkäaikaishoitoon pediatrialle potilaille, joiden kasvuhäiriö johtuu geneettisesti varmistetusta Prader-Willin oireyhtymästä, paitsi jos heillä on diagnosoitu myös kasvuhormonin vaje. Kasvuhormonihoidon aloittaneilla pediatrialla potilailla, joilla on Prader-Willin oireyhtymä, on raportoitu äkkikuolemia, kun heillä on ollut yksi tai useampia seuraavista riskitekijöistä: vaikea-asteinen liikalihavuus, anamneesissa ylähengitysteiden ahtauma tai uniapnea tai tunnistamaton hengitystieinfektio.

Glukoosiaineenvaihdunnan heikkeneminen

Hoito kasvuhormonilääkevalmisteilla voi vähentää insuliiniherkkyyttä ja indusoida hyperglykemian. Lisäseurantaa tulee harkita, jos somatrogonihoitoa saavalla potilaalla on glukoosi-intoleranssi tai diabeteksen lisäriskitekijöitä. Diabetesta sairastavien somatrogonihoitoa saavien potilaiden veren sokeripitoisuutta alentavaa lääkehoitoa voi olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.5).

Kasvaimet

Potilaita, joilla on aiemmin ollut syöpä, on tarkkailtava erityisesti syövän uusiutumiseen viittaavien oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Potilaat, joilla on ennestään kasvaimia tai kallon sisäisestä leesioista aiheutuva toissijainen kasvuhormonin vaje, pitää tutkia säännöllisesti perussairauden etenemisen tai uusiutumisen havaitsemiseksi. Lapsuusiän syövästä selvinneillä potilailla, jotka olivat saaneet somatropiinihoitoa ensimmäisen kasvaimen jälkeen, on raportoitu suurentunut uuden kasvaimen riski. Yleisimpiä uusia kasvaimia potilailla, jotka ovat saaneet ensimmäisen kasvaimen vuoksi sädehoitoa päähän, olivat kallon sisäiset kasvaimet, etenkin meningeoomat.

Idiopaattinen intrakraniaalinen hypertensio

Pienellä joukolla kasvuhormonilääkevalmisteita käyttäneistä potilaista on raportoitu intrakraniaalista hypertensiota, johon on liittynyt näköhermon nystyn turvotusta, ataksiaa, näkökyvyn muutoksia, päänsärkyä, pahoinvointia ja/tai oksentelua. Hoidon alussa ja kliinisen tarpeen mukaan suositellaan silmänpohjatutkimusta. Jos potilaalla todetaan kliinisesti tai silmänpohjatutkimuksessa viitteitä intrakraniaalisesta hypertensiosta, somatrogonihoito pitää keskeyttää tilapäisesti. Tällä hetkellä ei ole riittävästi tietoja, jotta voitaisiin antaa spesifisiä neuvoja kasvuhormonihoidon jatkamisesta potilailla,

joilla intrakraniaalinen hypertensio on normalisoitunut. Jos somatrogonihoitoa jatketaan, intrakraniaalisen hypertension oireita ja löydöksiä on seurattava.

Akuutti kriittinen sairaus

Kriittisesti sairailta aikuispotilailla, joilla on ollut komplikaatioita avosydänleikkauksen, vatsaleikkauksen, useiden tapaturmaisten vammojen tai akuutin hengityselinten vajaatoiminnan jälkeen, kuolleisuus oli suurempaa 5,3 mg tai 8 mg somatropiinia päivittäin (eli 37,1–56 mg/viikko) saaneilla potilailla (42 %) verrattuna lumehoitoa saaneisiin potilaisiin (19 %). Tämän tiedon perusteella näille potilasryhmille ei pidä antaa somatrogonihoitoa. Kasvuhormonikorvaushoidon turvallisuudesta akuutisti kriittisesti sairaille potilaille ei ole tietoja, joten somatrogonihoidon jatkamisen hyötyjä pitää tällöin arvioida sen mahdollisiin riskeihin nähden. Kaikilla potilailla, joille kehittyy jokin toinen tai samankaltainen akuutti kriittinen sairaus, somatrogonihoidon mahdollista hyötyä pitää arvioida mahdollisiin riskeihin nähden.

Haimatulehdus

Haimatulehdus on harvinainen kasvuhormonilääkevalmisteilla hoitoa saavilla potilailla, mutta se on huomioitava somatrogonihoitoa saavilla potilailla, joille kehittyy hoidon aikana vaikeaa vatsakipua.

Skolioosi

Somatrogoni lisää kasvunopeutta, joten skolioosin kehittymiseen viittaavia merkkejä tai sen etenemistä pitää seurata hoidon aikana.

Epifyysin häiriöt

Epifyysin häiriöitä, mukaan lukien reisiluun pään epifysiolyyisia, voi ilmetä yleisemmin potilailla, joilla on umpierityksen häiriöitä tai jotka kasvavat nopeasti. Pediatriset potilaat, jotka alkavat ontua tai joilla on hoidon aikana lonkka- tai polvikipua, pitää tutkia huolellisesti.

Suun kautta otettava estrogeenihoito

Suun kautta otettu estrogeeni vaikuttaa IGF-1:n vasteeseen kasvuhormoniin. Jos somatrogonia käyttävä tyttö aloittaa tai lopettaa suun kautta otettavan estrogeenihoidon, IGF-1-arvoa pitää seurata sen arvioimiseksi, pitääkö kasvuhormoniannosta muuttaa, jotta IGF-1-pitoisuus seerumissa pysyy normaaleissa viitearvoissa (ks. kohta 4.2). Suun kautta otettavaa estrogeenihoitoa saavat tytöt voivat tarvita suurempia somatrogoniannoksia hoitotavoitteen saavuttamiseksi (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Natriumsisältö

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

Metakresoli

Lihastulehdus on hyvin harvinainen haittavaikutus, joka voi liittyä säilytysaineena käytettyyn metakresoliin. Jos potilaalle ilmaantuu lihaskipua tai suhteetonta kipua injektiokohtaan, lihastulehdus pitää ottaa huomioon. Jos se varmistuu, on siirryttävä metakresolia sisältämättömän toisen kasvuhormonilääkevalmisteen käyttöön.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty pediatriisilla potilailla.

Glukokortikoidit

Glukokortikoidien samanaikainen käyttö voi estää somatrogonista saatavia kasvua edistäviä vaikutuksia. Jos potilaalla on kortikotropiinin (ACTH) vajuus, glukokortikoidikorvaushoitoa pitää säätää varoen, jotta vältetään kasvua estävä vaikutus. Glukokortikoidihoitoa saavien potilaiden kasvua pitää siksi seurata tarkoin, jotta voidaan arvioida glukokortikoidihoidon mahdollista vaikutusta kasvuun.

Kasvuhormoni vähentää kortisonin muuntumista kortisoliksi ja voi paljastaa piilevänä olleen sentraalisen hypoadrenalismin tai tehdä pienet glukokortikoidikorvaushoitoannokset tehottomiksi (ks. kohta 4.4).

Insuliini ja veren sokeripitoisuutta alentavat lääkevalmisteet

Lääkehoitoa tarvitsevien diabetespotilaiden insuliiniannosta ja/tai suun kautta / injektioina otettavien veren sokeripitoisuutta alentavien lääkevalmisteiden annosta voi olla tarpeen muuttaa, kun somatrogonihoito aloitetaan (ks. kohta 4.4).

Kilpirauhaslääkkeet

Päivittäinen kasvuhormonihoito voi paljastaa diagnosoimattoman tai subkliinisen kilpirauhasen sentraalisen vajaatoiminnan. Tyroksiinikorvaushoito voi olla tarpeen aloittaa tai sitä voi olla tarpeen muuttaa (ks. kohta 4.4).

Suun kautta otettava estrogeenihoito

Suun kautta otettavaa estrogeenihoitoa saavat naispotilaat voivat tarvita suurempia somatrogoniannoksia hoitotavoitteen saavuttamiseksi (ks. kohta 4.4).

Sytokromi P450:n metaboloimat valmisteet

Somatrogonilla ei ole tehty lääkkeiden yhteisvaikutuksia selvittäviä tutkimuksia. Somatrogonin on osoitettu indusoivan CYP3A4:n mRNA:n ilmentymistä *in vitro*. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä. Muilla ihmisen kasvuhormonireseptorin agonisteilla tehtyt tutkimukset lapsilla ja aikuisilla, joilla on kasvuhormonin vajuus, sekä terveillä iäkkäillä miehillä tehtyt tutkimukset viittaavat siihen, että somatrogonin anto voi lisätä sytokromi P450 isoentsyymien, etenkin CYP3A:n välityksellä metaboloituvien yhdisteiden puhdistumaa. CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien yhdisteiden (esim. sukupuolihormonien, kortikosteroidien, kouristuksia estävien lääkkeiden ja siklosporiinin) puhdistuma voi lisääntyä, minkä seurauksena altistus näille yhdisteille pienenee.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja somatrogonin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Ngenla-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö somatrogoni tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai pidättäydytäänkö somatrogonihoidosta ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ihmisillä ei ole tutkittu hedelmättömyyden riskiä lisääntymiskykyisillä naisilla tai miehillä. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei todettu vaikutuksia urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ngenla-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Somatrogonihoidon jälkeen yleisesti raportoituja haittavaikutuksia ovat injektiokohdan reaktiot (25,1 %), päänsärky (10,7 %) ja kuume (10,2 %).

Haittavaikutustaulukko

Turvallisuustiedot perustuvat turvallisuutta ja annoksen määrittelyä koskeneeseen vaiheen 2 monikeskustutkimukseen sekä keskeiseen vaiheen 3 vertailukelpoisuutta (non-inferiority) selvittäneeseen monikeskustutkimukseen (ks. kohta 5.1) pediatriisilla potilailla, joilla oli kasvuhormonin vajaus. Tiedot kuvastavat 265 potilaan altistumista somatrogonille, jota annettiin kerran viikossa (0,66 mg/kg/viikko).

Taulukossa 1 esitetään somatrogonin käyttöön liittyneet haittavaikutukset elinjärjestelmittäin. Haittavaikutukset luetaan jäljempänä olevassa taulukossa elinjärjestelmittäin ja esiintyvyyden luokittain seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) tai esiintyvyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Haittavaikutus

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Esiintyvyys tuntematon
Veri ja imukudos		Anemia Eosinofilia				
Umpieritys		Kilpirauhasen vajaatoiminta	Lisä- munuaisen vajaatoiminta			
Hermosto	Päänsärky					
Silmät		Allerginen konjunktiviitti				
Iho ja ihonalainen kudos			Yleistynyt ihottuma			Lipoatrofia*
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu Raajakipu				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktiot ^a Kuume					

* Ks. kohta 4.2.

^a Sisältää mm. seuraavat: injektiokohdan kipu, punoitus, kutina, turpoaminen, kovettuma, mustelma, verenvuoto, kuumotus, hypertrofia, inflammaatio, epämuotoisuus, nokkosihottuma.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Injektiokohdan reaktiot

Vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa pyydettiin aktiivisesti raportoimaan injektiokohdan reaktiot tutkimuksen aikana. Useimmissa tapauksissa paikalliset injektiokohdan reaktiot olivat yleensä ohimeneviä ja vaikeusasteeltaan lieviä, ja niitä esiintyi lähinnä ensimmäisten kuuden hoitokuukauden aikana; injektiokohdan reaktiot ilmenivät keskimäärin injektio päivänä ja kestivät keskimäärin < 1 päivän. Näistä injektiokohdan kipua, punoitusta, kutinaa, turpoamista, kovettumia, mustelmia, hypertrofiaa, inflammaatiota ja kuumotusta raportoitiin 43,1 %:lla somatrogonihoitoa saaneista potilaista verrattuna 25,2 %:iin potilaista, jotka saivat päivittäin somatropiini-injektioita.

Vaiheen 3 kliinisen tutkimuksen pitkäkestoisessa avoimessa jatkotutkimuksessa paikalliset injektiokohdan reaktiot olivat luonteeltaan ja vaikeusasteeltaan samankaltaisia, ja niitä raportoitiin varhaisvaiheessa tutkittavilla, jotka siirtyivät somatropiinista somatrogonihoitoon. Injektiokohdan reaktioita raportoitiin 18,3 %:lla potilaista, jotka saivat alun perin somatrogonia päätutkimuksessa ja jatkoivat hoitoa tutkimuksen pitkäkestoisessa avoimessa jatkovaiheessa. Vastaavasti potilaista, jotka saivat alun perin somatropiinihoitoa ja jotka siirtyivät tutkimuksen pitkäkestoisessa avoimessa jatkovaiheessa somatrogonihoitoon, 37 %:lla raportoitiin injektiokohdan reaktioita.

Immunogeenisuus

Turvallisuutta ja tehoa koskeneessa keskeisessä tutkimuksessa 109:stä somatrogonihoitoa saaneesta tutkittavasta 84:llä (77,1 %) todettiin lääkevasta-aineita. Vasta-aineiden muodostumisesta ei havaittu kliinisiä eikä turvallisuutta koskevia vaikutuksia.

Somatropiinin muut haittavaikutukset voidaan katsoa luokkavaikutuksiksi, tällaisia ovat mm.:

- hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet: (ks. kohta 4.4)
- aineenvaihdunta ja ravitsemus: tyypin 2 diabetes (ks. kohta 4.4)
- hermosto: idiopaattinen intrakraniaalinen hypertensio (ks. kohta 4.4), parestesiat
- luusto, lihakset ja sidekudos sekä luiden häiriöt: lihassärky
- sukupuolielimet ja rinnat: gynekomastia
- iho ja ihonalainen kudos: ihottuma, urtikaria ja kutina
- yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: raajojen turvotus, kasvojen turvotus
- ruoansulatuselimistö: haimatulehdus (ks. kohta 4.4).

Metakresoli

Tämä lääkevalmiste sisältää metakresolia, joka voi osaltaan aiheuttaa injektioihin liittyvää kipua (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Somatrogonikerta-annoksia yli 0,66 mg/kg/viikko ei ole tutkittu.

Lyhytkestoisesta yliannoksesta voisi päivittäin otettavista kasvuhormonilääkevalmisteista saadun kokemuksen perusteella aiheutua aluksi hypoglykemia ja sen jälkeen hyperglykemia. Pitkäkestoisesta yliannoksesta voisi vastaavasti kuin liiallisesta kasvuhormonista aiheutua jättikasvun ja/tai akromegalian oireita ja löydöksiä.

Somatrogoniyliannoksen hoidon pitää käsittää yleiset tukitoimenpiteet.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aivolisäkkeen ja hypotalamuksen hormonit sekä analogit, somatropiini ja somatropiiniagonistit, ATC-koodi: H01AC08.

Vaikutusmekanismi

Somatrogoni on glykoproteiini, joka koostuu ihmisen kasvuhormonin (hGH) aminohapposekvenssistä, jossa on yksi kopio ihmisen istukkagonadotropiinin beetaketjun karboksyylipään peptidistä (CTP) N-terminaalissa ja kaksi (peräkkäistä) kopiota CTP:stä C-terminaalissa. Glykosylaatio ja CTP-domeenit vaikuttavat somatrogonin puoliintumisaikaan, joka mahdollistaa viikoittaisen annostelun.

Somatrogoni sitoutuu kasvuhormonireseptoriin ja käynnistää signaalitransduktiokaskadin, joka kulminoituu kasvun ja metabolian muutoksiin. Somatrogonin sitoutuminen johtaa kasvuhormonin signaalinvälityksen mukaisesti STAT5b-signaalireitin aktivoitumiseen ja suurentaa IGF-1-pitoisuutta seerumissa. IGF-1-pitoisuuden havaittiin suurenevan somatrogonihoidon aikana annosriippuvaisesti, mikä osittain välittää kliinistä vaikutusta. Näin ollen kasvuhormoni ja IGF-1 stimuloivat metabolisia muutoksia, pituuskasvua ja lisäävät kasvunopeutta pediatriisilla potilailla, joilla on kasvuhormonin vajaus.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa somatrogoni lisäsi IGF-1-pitoisuutta. Farmakodynaamiset arviot tehtiin noin 96 tuntia annoksen antamisen jälkeen, jotta IGF-1:n keskimääräinen standardipoikkeamapistemäärä (SDS) antovälin aikana voitiin arvioida. Arviot osoittivat, että hoitoa saaneiden tutkittavien IGF-1-arvot normalisoituvat yhden kuukauden hoidon jälkeen.

Vesi- ja kivennäisaineenvaihdunta

Somatrogoni aiheuttaa fosforin kertymistä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Somatrogonin turvallisuutta ja tehoa vähintään 3-vuotiaiden lasten ja nuorten kasvuhormonin vajauksen hoitoon arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, avoimessa kontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa. Kummassakin tutkimuksessa oli 12 kuukautta kestänyt päätutkimusjakso, jossa verrattiin kerran viikossa annettavaa somatrogonia kerran päivässä annettuun somatropiiniin. Tämän jälkeen tutkimus jatkui yhden tutkimusryhmän pitkäkestoisena avoimena jatkovaiheena, jossa kaikki potilaat saivat somatrogonia kerran viikossa. Kummankin tutkimuksen ensisijainen tehon päätetapahtuma oli vuosittaisen pituuskasvun nopeus 12 kuukauden hoidon jälkeen. Muut päätetapahtumat kuvastivat kasvun kiinni kuromista, kuten muutosta pituuden standardipoikkeamapistemäärissä lähtötilanteesta, minkä lisäksi kummassakin tutkimuksessa arvioitiin muutosta pituuden standardipoikkeamapistemäärissä.

Keskeisessä vertailukelpoisuutta (non-inferiority) selvittäneessä vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa 224 esipuberteetti-ikäisellä pediatriisella potilaalla, joilla oli kasvuhormonin vajaus, arvioitiin somatrogoniannosten 0,66 mg/kg/viikko turvallisuutta ja tehoa verrattuna somatropiiniannokseen

0,034 mg/kg/vrk. Keskimääräinen ikä hoitoryhmissä oli 7,7 vuotta (vähintään 3,01, enintään 11,96), 40,2 % potilaista oli > 3-vuotiaita ja ≤ 7-vuotiaita, ja 59,8 % oli > 7-vuotiaita. 71,9 % potilaista oli poikia ja 28,1 % oli tyttöjä. Tässä tutkimuksessa 74,6 % potilaista oli valkoihoisia, 20,1 % oli aasialaisia ja 0,9 % oli mustaihoisia. Sairauden lähtötilanteen ominaisuudet olivat tasapainossa kummankin hoitoryhmän kesken. Noin 68 %:lla potilaista kasvuhormonin huippupitoisuus oli ≤ 7 ng/ml, ja keskimääräinen pituuden standardipoikkeamapistemäärä oli alle -2.

Kerran viikossa otettu somatrogoni oli 12 kuukauden aikapisteessä kasvunopeuden suhteen vertailukelpoinen (non-inferior) kerran päivässä otetun somatropiinin kanssa (ks. taulukko 2). Kerran viikossa otettu somatrogoni myös suurensi IGF-1:n standardipoikkeamapistemäärän arvoja lähtötilanteen keskimääräisestä arvosta (-1,95) 12 kuukauden aikapisteen keskimääräiseen arvoon (0,65).

Taulukko 2. Somatrogonin teho somatropiiniin verrattuna pediatriisilla potilailla, joilla oli kasvuhormonin vajaus 12 kuukauden aikapisteessä

Hoidon parametri	Hoitoryhmä		Pienimmän neliösumman keskiarvon ero (95 %:n luottamusväli)
	Somatrogoni (N = 109)	Somatropiini (N = 115)	
	Pienimmän neliösumman keskiarvon estimaatti	Pienimmän neliösumman keskiarvon estimaatti	
Pituuskasvun nopeus (cm/vuosi)	10,10	9,78	0,33 (-0,24; 0,89)
Pituuden standardipoikkeamapistemäärä	-1,94	-1,99	0,05 (-0,06; 0,16)
Pituuden standardipoikkeamapistemäärän muutos lähtötilanteesta	0,92	0,87	0,05 (-0,06; 0,16)

Lyhenne: N = satunnaistettujen ja hoidettujen potilaiden lukumäärä.

Vaiheen 3 keskeisen tutkimuksen avoimessa jatkovaiheessa 91 potilasta sai somatrogonia annoksina 0,66 mg/kg/viikko vähintään 2 vuoden ajan, ja heistä saatiin pituutta koskevia tietoja. Pituuden standardipoikkeamapistemäärässä havaittiin 2 vuoden aikapisteessä progressiivista nousua lähtötilanteesta (pituuden standardipoikkeamapistemäärän kumulatiivisen muutoksen keskiarvo [keskihajonta] = 1,38 [0,78], mediaani = 1,19 [vaihteluväli: 0,2–4,9]).

Vaiheen 2 turvallisuutta ja annoksen määrittelyä koskeneessa monikeskustutkimuksessa 31 potilasta sai somatrogoniannoksia enintään 0,66 mg/kg/viikko enintään 7,7 vuoden ajan. Viimeisellä arviointikerralla pituuden standardipoikkeamapistemäärän (keskiarvo [keskihajonta]) oli -0,39 (0,95) ja pituuden standardipoikkeamapistemäärän kumulatiivinen muutos (keskiarvo [keskihajonta]) lähtötilanteesta oli 3,37 (1,27).

Hoidon kuormittavuus

Vaiheen 3 satunnaistetussa, avoimessa ristikkäistutkimuksessa oli mukana 87 pediatriasta potilasta, joilla oli kasvuhormonin vajaus. Näille potilaille kerran viikossa annetun somatrogonin (0,66 mg/kg/viikko) vaikutusta hoidon kuormittavuuteen verrattiin päivittäin otettavaan somatropiiniin. Kerran viikossa annetun somatrogonihoidon todettiin parantaneen (vähentäneen) potilaiden hoidon kuormittavuutta merkittävästi, parantaneen (vähentäneen) hoidon kuormittavuutta potilasta hoitavan henkilön kannalta, olleen potilaan kannalta mukavampi, hoitomyöntyvyyden olleen parempi ja potilaiden pitäneen hoitoa mieluisampana.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Ngenla-valmisteen käytöstä kasvuhormonin riittämättömästä erityksestä aiheutuvan kasvuhäiriön pitkäaikaishoidossa kaikissa pediatrien potilaiden alaryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Somatrogonin farmakokinetiikkaa arvioitiin populaatiofarmakokineettisellä menetelmällä somatrogonia käyttäneillä 42 pediatrisella potilaalla (iän vaihteluväli 3–15,5 vuotta), joilla oli kasvuhormonin vajaus.

Imeytyminen

Pitoisuus seerumissa suurenee ihon alle annetun injektion jälkeen hitaasti ja on huipussaan 6–18 tuntia annon jälkeen.

Pediatrisilla potilailla, joilla on kasvuhormonin vajaus, somatrogonialtistus suurenee suhteessa annokseen, kun annos on 0,25 mg/kg/viikko, 0,48 mg/kg/viikko ja 0,66 mg/kg/viikko. Somatrogoni ei kerry elimistöön kerran viikossa tapahtuvassa annossa. Pediatrisilla potilailla, joilla on kasvuhormonin vajaus, populaatiofarmakokineettinen arvio vakaan tilan huippupitoisuudesta oli annoksen 0,66 mg/kg/viikko antamisen jälkeen 636 ng/ml. Potilailla, joiden testitulos lääkevasta-aineille oli positiivinen, vakaan tilan keskimääräinen pitoisuus oli noin 45 % suurempi.

Jakautuminen

Pediatrisilla potilailla, joilla on kasvuhormonin vajaus, populaatiofarmakokineettinen arvio sentraalisesta näennäisestä jakautumistilavuudesta oli 0,728 l/kg ja perifeerisestä näennäisestä jakautumistilavuudesta se oli 0,165 l/kg.

Biotransformaatio

Somatrogonin metabolian arvellaan olevan klassinen proteiinikatabolia, jonka jälkeen aminohapot kierrätetään takaisin systeemiin verenkiertoon.

Eliminaatio

Pediatrisilla potilailla, joilla on kasvuhormonin vajaus, populaatiofarmakokineettinen arvio laskennallisesta puhdistumasta oli 0,0317 l/h/kg. Potilailla, joiden testitulos lääkevasta-aineille oli positiivinen, laskennallinen puhdistuma väheni noin 25,8 %. Populaatiofarmakokineettinen arvio efektiivisestä puoliintumisajasta on 28,2 tuntia, joten somatrogonia on verenkierrossa noin 6 päivää viimeisen annoksen jälkeen.

Erityiset potilasryhmät

Ikä, etninen tausta, sukupuoli ja paino

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella iällä, sukupuolella ja etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta somatrogonin farmakokinetiikkaan pediatriassa potilailla, joilla on kasvuhormonin vajaus. Altistus somatrogonille vähenee painon lisääntyessä. Somatrogoniannoksesta 0,66 mg/kg/viikko saatava systeeminen altistus on kuitenkin riittävä, jotta teho voidaan turvallisesti saavuttaa kliinisissä tutkimuksissa arvioidussa painon vaihteluvälissä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksissa rottien ihon alle annettiin enintään annoksia 30 mg/kg (joihin liittyvä altistus on AUC-arvon perusteella noin 14-kertainen suurimpaan ihmiselle suositeltuun annokseen verrattuna).

Somatrogoni pidensi kiimakiertoa, parittelukertojen välistä aikaa ja lisäsi naarasrottien keltarauhasten lukumäärää, mutta se ei vaikuttanut parittelun merkkeihin, hedelmällisyyteen eikä alkion varhaisvaiheen kehitykseen.

Somatrogonilla ei havaittu vaikutuksia alkion ja sikiön kehitykseen.

Syntymää edeltävää ja syntymän jälkeistä kehitystä koskeneessa tutkimuksessa suurin somatrogoniannos (30 mg/kg) lisäsi ensimmäisen sukupolven (F1) jälkeläisten keskimääräistä painoa (kummallakin sukupuolella) sekä pidensi F1-naarailla parittelukertojen välistä keskimääräistä aikaa, mikä oli yhdenmukaista pidemmän kiimakierron kanssa. Tähän ei kuitenkaan liittynyt vaikutuksia parittelun merkkeihin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Trinatriumsitraattidihydraatti
Sitruunahappomonohydraatti
L-histidiini
Natriumkloridi
Metakresoli
Poloksameeri 188
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Ennen ensimmäistä käyttökertaa

3 vuotta 2–8 °C:ssa.

Ennen ensimmäistä käyttökertaa säilytä Ngenla jääkaapissa. Avaamatonta esitäytettyä kynää voidaan säilyttää tilapäisesti enintään 4 tuntia enintään 32 °C:n lämpötilassa.

Ensimmäisen käyttökerran jälkeen

28 päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Ei saa jäätyä.

Pidä Ngenla-kynän korkki kiinnitettynä. Herkkä valolle.

Ngenla-valmistetta voidaan säilyttää kunkin injektion yhteydessä huoneenlämmössä (enintään 32 °C) enintään 4 tunnin ajan enintään 5 kertaa. Palauta Ngenla-valmiste jääkaappiin joka käytön jälkeen. Ngenla-valmistetta ei saa altistaa yli 32 °C:n lämpötiloille eikä sitä saa jättää millään käyttökerralla huoneenlämpöön yli 4 tunnin ajaksi. Ngenla-kynä pitää hävittää, jos sitä on käytetty 5 kertaa, jos se on altistunut yli 32 °C:n lämpötilalle tai jos se on ollut jollakin käyttökerralla poissa jääkaapista yli 4 tunnin ajan.

Kemiallisesti ja fysikaalisesti käytönaikaiseksi säilyvyydeksi on osoitettu 28 päivää esitätetyn kynän ensimmäisen käyttökerran päivämäärästä, kun esitätetty kynä on säilytetty käyttökertojen välillä 2–8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä Ngenla ulkopakkauksessa (kotelossa). Herkkä valolle.

Lääkevalmisteen säilytys ensimmäisen käyttökerran jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ngenla 24 mg injektioneste, liuos, esitätetty kynä

Tämä on kertakäyttöinen moniannoskynä, joka koostuu muovikynän sisään kiinteästi suljetusta sylinteriampullista (tyypin I kirkasta lasia) ja joka sisältää 1,2 ml somatrogoni-injektioliuosta. Sylinteriampulli on suljettu alaosasta männän muotoisella kumitulpalla (tyypin I kumisuljin) ja yläosasta kiekonmuotoisella kumitulpalla (tyypin I kumisuljin), ja se on lisäksi sinetöity alumiinikorkilla. Kynän korkki, annospainike ja kynän etiketti ovat violetinvärisiä.

Pakkauskoko on 1 esitätetty kynä.

Ngenla 60 mg injektioneste, liuos, esitätetty kynä

Tämä on kertakäyttöinen moniannoskynä, joka koostuu muovikynän sisään kiinteästi suljetusta sylinteriampullista (tyypin I kirkasta lasia) ja joka sisältää 1,2 ml somatrogoni-injektioliuosta. Sylinteriampulli on suljettu alaosasta männän muotoisella kumitulpalla (tyypin I kumisuljin) ja yläosasta kiekonmuotoisella kumitulpalla (tyypin I kumisuljin), ja se on lisäksi sinetöity alumiinikorkilla. Kynän korkki, annospainike ja kynän etiketti ovat väriltään sinisiä.

Pakkauskoko on 1 esitätetty kynä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Liuoksen pitää olla kirkas ja väritön tai hieman vaaleankeltainen liuos, jossa ei ole hiukkasia. Lääkevalmistetta ei saa injisoida, jos se on sameaa tai tummankeltaista tai jos siinä on hiukkasia. Ei saa ravistaa, sillä ravistaminen voi pilata lääkevalmisteen.

Yksi esitätetty Ngenla-kynä on tarkoitettu yhden potilaan käyttöön. Samaa esitätettyä Ngenla-kynää ei saa koskaan käyttää eri potilaille, vaikka neula vaihdettaisiin.

Esitätettyä kynää saa käyttää vain enintään 28 päivän ajan ensimmäisestä käyttökerrasta ja viimeiseen käyttöpäivämäärään saakka.

Lääkevalmiste ei saa jäätyä. Ei saa altistaa lämmölle (yli 32 °C). Ngenla-valmistetta ei saa käyttää, jos se on jäähtynyt tai altistunut lämmölle, vaan se on hävitettävä.

Annoksen valmistelu

Kynää voidaan käyttää heti sen jääkaapista ottamisen jälkeen. Steriilin somatrogoniliuoksen sisältävän esitätetyn kynän voidaan antaa lämmitä huoneenlämpöiseksi enintään 32 °C:seen enintään 30 minuutin ajan, jotta injektio on miellyttävämpi. Kynän sisältämä liuos pitää tarkistaa hiutaleiden, hiukkasten ja värjäytymien varalta. Kynää ei pidä ravistaa. Jos hiutaleita, hiukkasia tai värjäytymiä havaitaan, kynää ei pidä käyttää.

Anto

Aiottu injektiokohta pitää valmistella käyttöohjeissa annettujen ohjeiden mukaisesti. Injektiokohtaa suositellaan vaihtamaan jokaisella antokerralla. Kiinnitä käytön yhteydessä korkki aina kunkin injektion jälkeen takaisin esitäytettyyn kynään. Laita Ngenla jokaisen käyttökerran jälkeen takaisin jääkaappiin. Ennen käyttöä on kiinnitettävä aina uusi neula. Neuloja ei saa käyttää uudelleen. Injektioneula pitää irrottaa kunkin injektion jälkeen, ja kynä pitää säilyttää ilman neulaa. Näin voidaan estää neulan tukkeutuminen, kontaminoituminen, infektio, liuoksen vuotaminen ja virheellinen annostus.

Jos neula tukkeutuu (eli neulan kärjessä ei näy nestettä), potilaan on noudatettava pakkausselosteessa olevissa käyttöohjeissa annettuja ohjeita.

Antoon tarvitaan steriilejä neuloja, mutta ne eivät sisälly pakkaukseen. Ngenla voidaan antaa 4–8 mm:n pituisella 30G–32G:n neulalla.

Ohjeet valmisteen valmisteluun ja antoon ovat pakkausselosteessa ja käyttöohjeissa.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Jos esitäytetty kynä on tyhjä, jos se on altistunut yli 32 °C:n lämpötilalle, jos se on ollut jollakin käyttökerralla yli 4 tuntia poissa jääkaapista, jos sitä on käytetty 5 kertaa tai jos sen ensimmäisestä käyttökerrasta on yli 28 päivää, kynä on hävitettävä, vaikka siinä olisi vielä käyttämätöntä lääkevalmistetta. Kynässä voi olla vielä pieni määrä steriiliä somatrogoniliuosta, vaikka kaikki annokset on annettu oikein. Potilasta on neuvottava olemaan käyttämättä jäljelle jäävää liuosta ja hävittämään kynä asianmukaisesti.

7. MYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

8. MYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1617/001
EU/1/21/1617/002

9. MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.2.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.11.2025

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.