

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Genotropin, 5,3 mg süstelahuse pulber ja lahusti

Genotropin, 12 mg süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Genotropin 5,3 mg süstelahuse pulber ja lahusti, säilitusainega. Üks kolbampull sisaldab 5,3 mg somatropiini*. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on somatropiini kontsentratsioon 5,3 mg/ml.

Genotropin 12 mg süstelahuse pulber ja lahusti, säilitusainega. Üks kolbampull sisaldab 12 mg somatropiini*. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on somatropiini kontsentratsioon 12 mg/ml.

*toodetud *Escherichia coli* bakteris rekombinantset DNA tehnoloogiat kasutades.

INN. *Somatropinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti. Kaheosaline kolbampull, mille eesmisel osal on valge pulber ja tagumisel osal läbipaistev lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lapsed

Kasvuhormooni puudulikkusest tingitud kasvupeetus.

Turner'i sündroomi või kroonilise neerupuudulikkusega seotud kasvupeetus.

Kasvuhäire (olemasolev pikkus SDS < -2,5 ja vanemate järgi kohandatud pikkus SDS < -1) üsasise kasvupeetusega sündinud lühikestel lastel, kelle sünnikaal ja/või pikkus on alla -2 SD ning kes ei ole neljandaks või hilisemaks eluaastaks järele kasvanud (HV SDS < 0 viimase aasta jooksul).

Kasvupeetuse ravi ja kehaehituse parandamine Praderi-Willi sündroomi korral (diagnoosi peavad kinnitama sobivad geneetilised testid).

Täiskasvanud

Kasvuhormooni väljendunud puudulikkuse asendusravi täiskasvanutel.

Algus täiskasvanueas: patsiendid, kellel on raske kasvuhormooni puudulikkus, kaasvalt hüpotaalamuse või hüpofüüsi haigusest tingitud mitme hormooni puudulikkusele, koos vähemalt ühe hüpofüüsi hormooni (va prolaktiini) puudulikkusega. Nendele patsientidele tuleb teha vastav dünaamiline test, et diagnoosida või välistada kasvuhormooni puudulikkus.

Algus lapseas: patsiendid, kellel esines lapseas kaasasündinud, geneetiline, omandatud või idiopaatiline kasvuhormooni puudulikkus. Patsiente, kellel avastati kasvuhormooni puudulikkus lapseas, tuleb kasvuhormooni sekreteerimisvõime suhtes taashinnata pärast pikkusesse kasvamise lõppemist. Patsientide puhul, kellel esineb suurem tõenäosus kasvuhormooni püsiva puudulikkuse

tekkeks (näiteks pärilik kasvuhormooni puudulikkus või sekundaarne kasvuhormooni puudulikkus hüpofüüsi/hüpotaalamuse haiguse või insuldi tõttu), on IGF-I SDS-i väärtus <-2 kasvuhormooni raske puudulikkuse piisavaks tõendiks, juhul kui patsient ei ole vähemalt nelja nädala vältel saanud ravi kasvuhormooniga.

Kõigil teistel juhtudel tuleb määrata IGF-I (*Insulin-like Growth Factor-I*) ja teha üks kasvuhormooni stimulatsiooni test.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annustamine on individuaalne ja sõltub kehakaalust ning kehapindalast. Lipoatroofia vältimiseks peab süste kohta regulaarselt vahetama.

Kasvuhormooni puudulikkusest tingitud kasvupeetus

Tavaliseks soovitatavaks annuseks on 0,025...0,035 mg/kg (0,07...0,10 RÜ/kg) kehakaalu kohta ööpäevas või siis 0,7...1,0 mg/m² (2,1...3,0 RÜ/m²) kehapinna kohta ööpäevas. Kasutatud on aga isegi veel suuremaid annuseid.

Kui lapseas alanud kasvuhormooni puudulikkus jätkub ka noorukieas, tuleb ravi jätkata, et saavutada täielik somaatiline areng (kehaehitus, luutihedus). Üleminekuperioodis on üheks ravieesmärgiks saavutada normaalne luutihedus, T-skoor >-1 (so densitomeetria abil määratud luutihedus võrreldes standardiseeritud keskmise soole ja rassile kohandatud täiskasvanu maksimaalse luutihedusega). Täpsemad annustamisjuhised on toodud allolevas täiskasvanute annuseid tutvustavas lõigus.

Praderi-Willi sündroomist tingitud lapseea kasvuhäirete ravi ning kehaehituse parandamine

Tavaliseks soovitatavaks annuseks on 0,035 mg/kg (0,10 RÜ/kg) kehakaalu kohta ööpäevas või 1,0 mg/m² (3,0 RÜ/m²) kehapinna kohta ööpäevas. Ööpäevast annust 2,7 mg ei tohiks ületada. Ravimit ei tohiks kasutada lastel, kelle kasvamise kiirus on alla 1 cm aastas ja lastel, kellel epifüüsid on juba sulgunud.

Turner'i sündroomiga seotud kasvupeetus

Tavaliseks soovitatavaks annuseks on 0,045...0,050 mg/kg (0,14 RÜ/kg) kehakaalu kohta ööpäevas või siis 1,4 mg/m² (4,3 RÜ/m²) kehapinna kohta ööpäevas.

Kroonilise neerupuudulikkusega seotud kasvupeetus

Soovitatavaks annuseks on 1,4 mg/m² (4,3 RÜ/m²) kehapinna kohta ööpäevas või siis 0,045...0,050 mg/kg (0,14 RÜ/kg) kehakaalu kohta ööpäevas. Kui kasvukiirus on väga aeglane, võib vajalik olla ka suuremate annuste manustamine. Pärast kuus kuud kestnud ravikuuri võib olla vajalik annuste korrigeerimine.

Kasvuhäire üsasisesega kasvupeetusega (Small for gestational age, SGA) sündinud lühikestel lastel

Tavaliselt soovitatakse annust 0,035 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas (1 mg/m² kehapinna kohta ööpäevas), kuni saavutatakse lõplik kehapikkus (vt lõik 5.1). Ravi tuleb lõpetada pärast esimest raviaastat, kui kehapikkuse suurenemise kiiruse SDS on alla +1. Ravi tuleb lõpetada, kui kasvamise kiirus on <2 cm/aastas ja kui luuline vanus on, vastavalt epifüüsi kasvuplaatide sulgumisele, tüdrukutel >14 aastat, poistel >16 aastat.

Soovitatud annused lastel

| Näidustus | Ööpäevane annus | | | |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|---|
| | RÜ/kg kehakaalu kohta | mg/kg kehakaalu kohta | RÜ/m ² kehapindala kohta | mg/m ² kehapindala kohta |
| Kasvuhormooni vaegus lastel | 0,07...0,10 | 0,025...0,035 | 2,1...3,0 | 0,7...1,0 |
| Turner'i sündroom | 0,14 | 0,045...0,050 | 4,3 | 1,4 |
| Krooniline neerupuudulikkus | 0,14 | 0,045...0,050 | 4,3 | 1,4 |
| Praderi-Willi sündroom | 0,10 | 0,035 | 3,0 | 1,0 |

| | | | | |
|-----------------------|------|-------|-----|-----|
| Üsasisene kasvupeetus | 0,10 | 0,035 | 3,0 | 1,0 |
|-----------------------|------|-------|-----|-----|

Kasvuhormooni puudulikkus täiskasvanutel

Patsientide puhul, kellel jätkatakse ravi kasvuhormooniga pärast lapseas esinenud kasvuhormooni puudulikkust, on soovitatav algannus ravi taasalustamisel 0,2...0,5 mg ööpäevas. Seejärel suurendatakse järk-järgult või vähendatakse annust sõltuvalt patsiendi individuaalsetest vajadustest ja lähtuvalt IGF-I kontsentratsioonist.

Täiskasvanueas alanud kasvuhormooni puudulikkuse korral alustatakse ravi väikese annusega, 0,15...0,3 mg (0,45...0,9 RÜ) ööpäevas. Annust tuleks järk-järgult suurendada vastavalt patsiendi individuaalsetele vajadustele, mis määratakse IGF-I kontsentratsiooni põhjal.

Mõlemal juhul on ravi eesmärgiks hoida insuliinisarnase kasvufaktori I (IGF-I) kontsentratsioonide väärtused vahemikus 2 SDS, arvatuna vanusega korregeeritud keskmisest.

Patsientidele, kellel ravi alguses on IGF-I kontsentratsioon normis, tuleb manustada kasvuhormooni seni, kuni IGF-I väärtus saavutab normiväärtuse ülemise piiri, kuid ei ületa 2 SDS. Annuse tiitrimisel võib lähtuda ka kliinilisest vastusest ja kõrvaltoimetest. On teada, et osal kasvuhormooni puudulikkusega patsientidest IGF-I väärtused ei normaliseeru, kuigi kliiniliselt on reaktsioon ravile hea, neil patsientidel ei ole vaja annust ravi käigus suurendada.

Ööpäevane säilitusannus on 1,0 mg, sellest suurema annuse kasutamine on harva vajalik. Naised võivad vajada suuremaid annuseid kui mehed, kuna on täheldatud, et meestel võib tundlikkus IGF-I suhtes aja jooksul suureneeda. See tähendab, et naistel, eriti suukaudset östrogeenravi saavatel naistel, on oht jääda alaravitud, samal ajal kui meestel on oht saada üleravitud. Seetõttu tuleb kasvuhormooni annuse täpsust kontrollida iga 6 kuu järel. Et normaalse füsioloogilise kasvuhormooni tootmine aastatega väheneb, siis vähendatakse manustatava kasvuhormooni annust. Üle 60-aastaste patsientide ravi alustatakse annusega 0,1...0,2 mg ööpäevas, annust suurendatakse aeglaselt sõltuvalt patsiendi individuaalsetest vajadustest. Tuleks kasutada minimaalset efektiivset annust. Need patsiendid vajavad väga harva säilitusannuseid, mis ületavad 0,5 mg ööpäevas.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Somatropiini ei tohi kasutada, kui leidub tõendeid kasvaja aktiivsuse kohta. Intrakraniaalsed kasvajakud peavad olema inaktiivsed ja kasvajakavastane ravi peab enne kasvuhormoonravi alustamist olema lõpetatud. Kui leidub tõendeid kasvaja kasvu kohta, tuleb ravi katkestada.

Genotropini ei tohi kasutada kasvu kiirendamiseks nendel lastel, kellel on epifüüsid juba sulgunud. Genotropiniga ei tohi ravida ägedas kriitilises seisundis patsiente, kellel esinevad komplikatsioonid avatud südamel tehtud operatsioonide, abdominaalkirurgia, polütrauma, ägeda hingamispuudulikkuse või sarnaste olukordade järgselt (asendusravile vastavate patsientide kohta vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Haiguse diagnoosimist ning ravikuuri Genotropiniga peab alustama arst, kellel on vastav kvalifikatsioon ning kogemused kasvuhormooni defitsiidiga patsientidele diagnoosi panemise ning selle haiguse ravimise alal.

Säilitusainena kasutatava metakresooli manustamisel võib väga harva tekkida kõrvaltoimena müosiit. Juhul, kui süstekohal tekib müalgia ning ülemäärase tugevusega valu, tuleb arvesse võtta müosiidi võimalust ja juhul, kui see diagnoos leiab kinnitust, kasutada Genotropini metakresoolivaba ravimvormi.

Maksimaalset soovitatavat päevast annust ei tohi ületada (vt lõik 4.2).

Insuliinitundlikkus

Somatropiin võib vähendada insuliinitundlikkust. Diabeediga patsientidel võib olla vajalik insuliiniannuse kohandamine pärast ravi alustamist somatropiiniga. Ravi ajal somatropiiniga tuleb

diabeediga patsiente hoolikalt jälgida glükoosi talumatuse nähtude või täiendavate diabeedi riskitegurite avaldumise suhtes.

Kilpnäärmetalitlus

Kasvuhormoon suurendab väljaspool kilpnääret toimuvat T4 muutmist T3-ks, mistõttu võib vereplasmas väheneda T4 ja suurened T3 sisaldus. Ehkki suuremal osal tervetest vabatahtlikest jäi kilpnäärme hormoonide sisaldus perifeerses veres normväärtuste piiresse, võib nõrgalt väljendunud hüpötüreoosi nähtudega isikutel teoreetiliselt tekkida hüpötüreoos. Seetõttu tuleb kõigil patsientidel jälgida kilpnäärmetalitlust. Standardset asendusravi saavatel hüpopituuitarismiga patsientidel tuleb hoolikalt jälgida kasvuhormoonravi võimalikku mõju kilpnäärmetalitlusele.

Hüpoadrenalism

Somatropiinravi alustamise tulemusena võib tekkida 11 β HSD-1 inhibitsioon ja väheneda kortisooli kontsentratsioon plasmas. Patsientidel, keda ravitakse somatropiiniga, võib avalduda eelnevalt diagnoosimata tsentraalne (sekundaarne) hüpoadrenalism ning nad võivad vajada glükokortikoid-asendusravi. Lisaks võivad glükokortikoid-asendusravi saavad patsiendid, kellel eelnevalt on diagnoositud hüpoadrenalism, vajada somatropiinravi alustamise järgselt säilitavate või stressiannuste suurendamist (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos suukaudsete östrogeenidega

Kui somatropiinravi saav naine alustab samaaegset ravi suukaudsete östrogeenidega, võib olla vajalik suurendada somatropiini annust, et säilitada seerumi IGF-1 tase tavapärase vanusele vastavas vahemikus. Ning vastupidi, kui somatropiinraviga naine lõpetab suukaudsete östrogeenide võtmise, võib olla vajalik vähendada somatropiini annust, et vältida liigset kasvuhormooni taset ja / või kõrvaltoimeid (vt lõik 4.5).

Pahaloomulise haiguse ravi tagajärjel sekundaarselt kujunenud kasvuhormooni defitsiidi korral on vajalik pöörata tähelepanu pahaloomulise haiguse taastekke sümptomitele. Lapsepõlves vähi üleelanud patsientidel, keda raviti somatropiiniga esimese kasvaja korral, on teatatud uue kasvaja suurenenud riskist. Intrakraniaalsed kasvajak, eriti meningioomid, olid kõige sagedasemad uued kasvajak patsientidel, kes said esmase kasvaja korral peapiirkonna kiiritusravi.

Endokriinsete haigustega patsientidel, kaasa arvatud kasvuhormooni defitsiidiga patsientidel, esineb sagedamini kui üldises populatsioonis reieluu proksimaalse epifüüsi nihkumisi. Neid lapsi, kellel ravikuuri ajal somatropiiniga tekib lonkamine, tuleb kliiniliselt uurida.

Healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon

Raskete või korduvate peavalude, nägemishäirete, iivelduse ja/või oksendamise korral on soovitatav teha silmapõhjade uuring võimaliku papilliödeemi avastamiseks. Kui papilliödeemi esinemine on kinnitust leidnud, tuleb kaaluda healoomulise intrakraniaalse hüpertensiooni võimalust ning vajaduse korral tuleb ravi kasvuhormooniga katkestada. Praeguseks ajaks on liiga vähe andmeid, et anda juhiseid ravi jätkamise kohta patsientidel, kellel intrakraniaalne hüpertensioon on taandunud. Kui kasvuhormooni manustamist alustatakse uuesti, on vajalik patsiendi hoolikas jälgimine intrakraniaalse hüpertensiooni sümptomite suhtes.

Leukeemia

Väikesel arvul kasvuhormooni puudusega patsientidest, kellest osa on saanud ravi somatropiiniga, täheldati leukeemiat. Siiski puuduvad andmed leukeemia suurenenud esinemissageduse kohta kasvuhormooni saavatel vastava eelsoodumusega isikutel.

Antikehad

Nagu kõigi somatropiini sisaldavate ravimite korral, võivad väikesel protsendil patsientidest tekkida somatropiini vastased antikehad. Genotropini kasutamisel on antikehade teket täheldatud ligikaudu 1%-l patsientidest. Nende antikehade seondumisvõime on siiski väike ega mõjuta kasvu kiirust. Somatropiini vastaste antikehade esinemise suhtes tuleb uurida patsiente, kellel täheldatakse muude põhjustega mitteseletatavat ravivastuse puudumist.

Eakad

Üle 80-aastaste patsientide puhul on ravikogemus piiratud. Eakad võivad Genotropini toime suhtes olla tundlikumad, seetõttu võivad neil ka suurema tõenäosusega tekkida kõrvaltoimed.

Rasked ägeda kuluga haigused

Genotropini toimeid haiguse paranemisele uuriti kahes platseebokontrolliga uuringus, mis hõlmas 522 kriitilises seisundis patsienti, kellel esinesid tüsistused avatud südameoperatsiooni, abdominaalkirurgilise protseduuri, hulgitrauma või ägeda hingamispuudulikkuse järgselt. Nendel patsientidel, keda raviti 5,3 mg või 8 mg Genotropiniga ööpäevas, oli suremusnäitaja platseeborühma patsientidega võrreldes kõrgem – vastavalt 42% vs 19%. Antud teadmiste baseerudes ei tohi selle rühma patsiente Genotropiniga ravida. Et informatsioon kasvuhormooni asendusravi ohutuse suhtes ägedate kriitiliste haigustega patsientidel puudub, tuleb hinnata selles situatsioonis ravikuuri jätkamisest saadavat kasu võimalike ohtude suhtes.

Kõigil patsientidel, kellel tekivad teistsugused või sarnased ägedad kriitilised haigused, tuleb Genotropiniga ravi jätkamisest saadavat kasu hinnata sellega seotud võimalike ohtude suhtes.

Pankreatiit

Kuigi pankreatiidi teke on harvaesinev kõrvaltoime, tuleb seda võimalust kaaluda somatropiinravi saavatel patsientidel, eriti lastel, kellel tekib kõhuvalu.

Praderi-Willi sündroom

Praderi-Willi sündroomiga patsientide ravimisel kasvuhormooniga peab alati kaasnema piiratud kalorsusega dieet.

On teatatud surmajuhtumitest kasvuhormooni kasutamise tagajärjel Praderi-Willi sündroomiga lastel, kellel on esinenud üks või enam järgmistest riskifaktoritest: tõsine rasvumine (patsiendid, kellel kehakaalu ja pikkuse suhe ületab 200%), hingamispuudulikkus või uneapnoe anamneesis, kindlaks tegemata etioloogiaga hingamisteede infektsioon. Patsiendid, kellel esineb üks või mitu eelpoolnimetatud faktoritest, võivad kuuluda suurenenud riskigruppi.

Enne Praderi-Willi sündroomiga patsientide ravi alustamist somatropiiniga tuleb patsienti hinnata ülemiste hingamisteede obstruktsiooni, uneapnoe või hingamisteede infektsiooni olemasolu suhtes.

Kui ülemiste hingamisteede obstruktsiooni hinnates leitakse patoloogilisi sümptomeid, tuleb laps enne ravi alustamist kasvuhormooniga saata vastava ravi saamiseks kõrva-nina-kurguarsti juurde.

Enne ravi alustamist kasvuhormooniga tuleb hinnata uneapnoe olemasolu polüsomnograafial või öisel oksümeetrial ning uneapnoe kahtluse korral jälgida selle suhtes ka ravi jooksul.

Kui ravi ajal somatropiiniga tekivad patsiendil ülemiste hingamisteede obstruktsiooni nähud (sealhulgas norskamise teke või selle süvenemine), tuleb ravi katkestada ja lasta kõrva-nina-kurguarstil ülemisi hingamisteid uuesti hinnata.

Kõiki Praderi-Willi sündroomiga patsiente tuleb uneapnoe kahtluse korral jälgida.

Patsiente tuleb jälgida hingamisteede nakkuste sümptomite suhtes. Nakkuse tekkimise korral on vajalik võimalikult varane diagnoosimine ja agressiivne ravi.

Enne ravi kasvuhormooniga ja selle ajal peab Praderi-Willi sündroomiga patsientide kehakaalu hoidma tõhusalt kontrolli all.

Praderi-Willi sündroomiga patsientidel esineb sageli skolioosi. Skolioos võib tekkida kiire kasvu ajal kõikidel lastel. Ravi ajal on vajalik patsientide jälgimine skolioosi sümptomite tekke suhtes.

Pikaajalise ravi kogemus täiskasvanute ja Praderi-Willi sündroomiga patsientide puhul on piiratud.

Üsasisene kasvupeetus

Lühikasvulistel SGA-ga sündinud lastel on enne ravi alustamist kasvuhormooniga vaja välistada kõik muud võimalikud meditsiinilised põhjused või kasvuhäireid põhjustavad raviviisid.

SGA-ga lastel on soovitatav mõõta enne ravi alustamist ja pärast seda üks kord aastas tühja kõhu veresuhkru ja insuliini väärtusi. Suurenenud diabeediriskiga patsientidele (nt need, kellel pereanamneesis on suhkurtõbi, ülekaalulisus, raskekujuline insuliiniresistentsus, *acanthosis nigricans*) on vaja teha suukaudne glükoositolerantsuse test (*Oral Glucose Tolerance Testing*, OGIT). Diabeedi korral ei tohi kasvuhormooni manustada.

Enne ravi alustamist ja pärast seda on soovitatav mõõta kaks korda aastas SGA-ga laste IGF-I väärtusi. Kui korduvatel mõõtmistel ületavad IGF-I väärtused lapse vanusele ja puberteedistaadiumile vastavaid normväärtusi rohkem kui kahe standardhälbe võrra, tuleb annuse kohandamisel arvestada IGF-I / IGFBP-3 suhet.

Kogemus puberteedi alguses SGA-ga patsientide ravi alustamisest on piiratud. Seetõttu ei ole puberteedi alguses soovitatav ravi alustada. Silveri-Russelli sündroomiga patsientide ravikogemus on piiratud.

Ravi lõpetamine enne lõpliku pikkuskasvu saavutamist võib põhjustada SGA-ga sündinud lühikasvuliste laste juba saavutatud pikkuskasvu pidurdumist.

Krooniline neerupuudulikkus

Kroonilise neerupuudulikkuse korral peab neerufunktsioon enne ravi alustamist olema alla 50% normaalsest funktsioonist. Enne ravi alustamist peab kasvuhäirete olemasolule kinnituse leidmiseks patsienti jälgima ühe aasta jooksul. Selle perioodi vältel tuleb rakendada konservatiivset neerupuudulikkuse ravi (mis hõlmab atsidoosi, hüperparatüreoidismi ja toitumuse kontrolli), mida tuleb jätkata ka ravi ajal kasvuhormooniga. Neerusiirdamise korral tuleb ravi kasvuhormooniga katkestada.

Praeguseks ei ole andmeid kroonilist neerupuudulikkust põdevate Genotropini ravi saanud patsientide lõpliku pikkuse kohta.

Naatriumisisaldus

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses. Madala naatriumisisaldusega dieedil olevaid patsiente võib teavitada, et see ravim on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostained teiste ravimitega ja muud koostained

Samaaegne ravi glükokortikoididega inhibeerib somatropiini kasvu soodustavat toimet. Adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) puudulikkusega patsientidel tuleb glükokortikoidravi hoolikalt kohandada, et vältida kasvu pärssivat toimet. Seetõttu tuleb glükokortikoidravi saavate patsientide kasvu hoolikalt jälgida, et hinnata glükokortikoidravi võimalikku mõju kasvule.

Kasvuhormoon vähendab kortisooni konversiooni kortisooliks ning avalduda võib eelnevalt avastamata jäänud tsentraalne hüpoadrenalism, samuti võib see muuta madalaannuselise glükokortikoidravi ebaefektiivseks (vt lõik 4.4).

Kasvuhormooni defitsiidiga täiskasvanud patsientidel läbi viidud uuring preparaadi koostimete kohta teiste ravimitega näitas, et somatropiini manustamine võib kiirendada tsütokroom P450 isoensüümide kaudu metaboliseeruvate ainete kliirensit. Tsütokroom P450 3A4 poolt metaboliseeritavate ühendite (nt suguhormoonid, kortikosteroidid, krambivastased ravimid ja tsüklosporiin) lagunemine võib olla märkimisväärselt kiirenenud, mis põhjustab nende ühendite plasmakontsentratsiooni vähenemise. Selle kliiniline tähendus on teadmata.

Diabeedi ning kilpnäärmehaiguste kohta vt lõik 4.4.

Suukaudset östrogeen-asendusravi saavad naised vajavad ravieesmärgi saavutamiseks suuremat kasvuhormooni annust (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsete põhjal ei saa välistada toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Kliinilisi uuringuid rasedatel ei ole läbi viidud. Seetõttu ei ole somatropiini sisaldavate ravimite kasutamine soovitatav raseduse ajal ja viljakas eas naistel, kes ei kasuta mõnda rasestumisvastast meetodit.

Imetamine

Kliinilisi uuringuid somatropiini sisaldavate ravimitega ei ole imetavatel naistel läbi viidud. Ei ole teada, kas somatropiin eritub rinnapiima, aga somatropiini imendumine intaktse valguna imiku seedetraktist on äärmiselt ebatõenäoline. Seetõttu tuleb somatropiini sisaldavate ravimite kasutamisel imetavatel naistel olla ettevaatlik.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Genotropin ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kasvuhormooni vaegusega patsientidel on kirjeldatud ekstratsellulaarse vedeliku mahu vähesust. Kui alustatakse ravi somatropiiniga, korrigeerub defitsiit kiiresti. Täiskasvanud patsientidel on kõrvaltoimed tingitud peamiselt vedeliku retentsioonist ning sagedamini on nendeks perifeersed tursed, näoturse, lihas-skeleti jäikus, artralgia, müalgia ja paresteesiad. Enamasti on need kõrvaltoimed kerge kuni mõõduka raskusastmega, tekivad ravikuuri esimese kuu aja jooksul ning kaovad iseenesest või annuste vähendamise korral.

Nende kõrvaltoimete esinemissagedus on sõltuvuses manustatud annusest, patsiendi vanusest ja arvatavasti pöördvõrdelises sõltuvuses patsiendi vanusest kasvuhormooni defitsiidi avaldumise hetkel. Lastel on sellised kõrvaltoimed ebatavalised.

Genotropin on ligikaudu 1% patsientidel põhjustanud antikehade väljakujunemist. Nende antikehade sidumisvõime on aga väike ning ei oma üldjuhul kliinilist tähendust, vt lõik 4.4.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed lastel ja täiskasvanutel on toodud tabelis 1 vastavalt organsüsteemi klassile ning esinemissagedusele: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

| Organ-süsteemi klass | Väga sage ($\geq 1/10$) | Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) | Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) | Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) | Väga harv ($< 1/10\ 000$) | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|---|---------------------------|-------------------------------------|--|---|-----------------------------|--|
| Hea-, paha-loomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid) | | | (Lapsed) leukeemia [†] | | | |

Tabel 1. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

| Organ-süsteemi klass | Väga sage (≥1/10) | Sage (≥1/100 kuni <1/10) | Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100) | Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000) | Väga harv (<1/10 000) | Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |
|---|------------------------------------|--|---|-------------------------------|-----------------------|--|
| Ainevahetus- ja toitumishäired | | | | | | (Täiskasvanud ja lapsed) II tüüpi suhkurtõbi |
| Närvisüsteemi häired | | (Täiskasvanud) paresteesiad* (Täiskasvanud) karpaalkanali sündroom | (Lapsed) healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon (Lapsed) paresteesiad* | | | (Täiskasvanud) healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon |
| Naha- ja nahaaluskoe kahjustused | | | (Lapsed) nahalööve**, sügelus**, nõgestõbi** | | | (Täiskasvanud) nahalööve**, sügelus**, nõgestõbi** |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | (Täiskasvanud) artralgia* | (Täiskasvanud) müalgia* (Täiskasvanud) lihaste ja luustiku jäikus* (Lapsed) artralgia* | (Lapsed) müalgia* | | | (Lapsed) lihaste ja luustiku jäikus* |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | | | (Täiskasvanud ja lapsed) günekomiastia | | | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | (Täiskasvanud) perifeersed tursed* | (Lapsed) süstekoha reaktsioon [§] | (Lapsed) perifeersed tursed* | | | (Täiskasvanud ja lapsed) näoturse* (Täiskasvanud) süstekoha reaktsioon [§] |
| Uuringud | | | | | | (Täiskasvanud ja lapsed) kortisooli sisalduse vähenemine veres [‡] |

* Tavaliselt on need kõrvaltoimed kerged kuni mõõdukad, ilmuvad esimestel ravikuudel ning taanduvad iseenesest või annuse vähendamisel. Nende kõrvaltoimete esinemissagedus on seotud manustatud annuse ja patsiendi eaga ning tõenäoliselt pöörvõrdeliselt patsiendi kasvuhormooni puudulikkuse algusajaga.

** Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed.

§ Teatatud on mööduvast süstekoha reaktsioonist lastel.

‡ Kliiniline tähtsus teadmata.

† Teatatud kasvuhormooni puudulikkusega lastel somatropiiniga ravi ajal, kuid esinemissagedus tundub olevat sarnane ilma kasvuhormooni puudulikkuseta lastega.

Seerumi kortisooli sisalduse langused

Somatropiin põhjustab seerumi kortisooli sisalduse langust, mille põhjuseks on ilmselt toime kandevalkudele või suurenenud maksakliirens. Nende tähelepanekute kliiniline tähendus näib olevat vähene. Siiski on vajalik enne ravi alustamist Genotropiniga optimeerida asendusravi kortikosteroididega.

Praderi-Willi sündroom

Somatropiiniga ravitud Praderi-Willi sündroomiga patsientidel on turuletulekujärgselt harva täheldatud äkksurma, kuigi mingit põhjuslikku seost näidatud ei ole.

Leukeemia

Kasvuhormooni defitsiidiga lastel, kellest mõnda oli ravitud somatropiiniga, on turuletulekujärgselt täheldatud leukeemiat. Siiski puuduvad tõendid suurenenud leukeemia riski esinemise kohta ilma eelsoodumuse faktoriteta nagu aju või peapiirkonna kiiritus.

Reieluupea epifüüsi nihestus ja Legg-Calve-Perthese haigus

Kasvuhormooniga ravitavatel lastel on täheldatud reieluupea epifüüsi nihestusi ja Legg-Calve-Perthese haigust. Reieluupea epifüüsi nihestusi esineb sagedamini endokriinsete haigustega patsientidel ning Legg-Calve-Perthese haigust sagedamini väikesekasvulistel. Kuid ei ole teada, kas need 2 patoloogiat esinevad sagedamini somatropiinravi ajal või mitte. Neid diagnoose tuleb kaaluda, kui lastel esineb ebamugavustunne või valu puusas või põlves.

Teised kõrvaltoimed

Teisi kõrvaltoimeid, nagu vähenenud insuliini tundlikkusest põhjustatud hüperglükeemia, vaba türoksiini sisalduse vähenemine ja healoomuline intrakraniaalse hüpertensioon, võib käsitleda kui somatropiini klassile omaseid toimeid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Esialgu võib äge üleannustamine põhjustada hüpoglükeemiat, seejärel hüperglükeemiat.

Ravimi pikaajaline üleannustamine võib põhjustada selliste nähtude ja sümptomite tekkimise, mis esinevad kasvuhormooni produktsiooni üleliiaga patsientidel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: somatotropiin ja selle analoogid; ATC-kood: H01AC01

Somatropiin on tugev ainevahetusse toimiv hormoon, mis osaleb lipiidide, süsivesikute ja valkude ainevahetuses. Ebapiisava endogeense kasvuhormooniga lastel stimuleerib somatropiin lineaarset kasvu ning suurendab kasvukiirust. Nii täiskasvanutel kui ka lastel säilitab somatropiin organismi normaalset koostist lämmastiku retentsiooni suurendamise, skeletilihaste kasvu stimuleerimise ning organismi rasvavarude mobiliseerimise kaudu. Vistseraalsed rasvkoed alluvad somatropiini mõjule ainult osaliselt. Lisaks lipolüüsi suurendamisele vähendab somatropiin triglütseriidide deponeerimist organismi rasvadepoodesse. Somatropiin suurendab IGF-I (insuliini sarnane kasvufaktor I) ja IGFBP-3 (insuliini sarnast kasvufaktorit siduv proteiin 3) kontsentratsiooni vereseerumis. Lisaks sellele on näidatud ka alljärgnevat toimeid.

Lipiidide ainevahetus

Somatropiin indutseerib maksas LDL-kolesterooli retseptoreid ning mõjustab lipiidide ja lipoproteiinide kontsentratsiooni vereseerumis. Üldiselt põhjustab somatropiini manustamine kasvuhormooni puudusega patsientidel LDL-kolesterooli ja apolipoproteiin B kontsentratsioonide vähenemist vereseerumis. Täheledata võib ka üldkolesterooli väärtuse vähenemist vereseerumis.

Süivesikute ainevahetus

Somatropiin suurendab insuliini produktsiooni, ent enamasti jääb tühja kõhuga patsiendil määratud glükoosi väärtus muutumatuks. Hüpodüüsi puudulikkusega lastel võib esineda hüpopglükeemiat ka tühja kõhuga. Somatropiini manustamisel pöörduv see olukord ümber.

Vee- ja elektrolyütide ainevahetus

Kasvuhormooni puudus on seotud vereplasma ning ekstratsellulaarse vedeliku mahu vähenemisega. Pärast ravi alustamist somatropiiniga suurenevad mõlemad parameetrid kiiresti. Somatropiin indutseerib naatriumi, kaaliumi ja fosfori retentsiooni.

Luude ainevahetus

Somatropiin stimuleerib luukoe moodustumist. Somatropiini pikaajaline manustamine kasvuhormooni vaegusega osteopoenilistele patsientidele põhjustab luude mineraalainete sisalduse suurenemist ning luutiheduse suurenemist koormust kandvates piirkondades.

Füüsiline võimekus

Pärast pikaajalist ravi somatropiiniga suurenevad nii lihaste jõudlus kui ka võimekus füüsiliseks tööks. Samuti suurendab somatropiin südame väljutusmahtu, ent selle toime kujunemise mehhanism ei ole siiani lõplikult selge. Selle efekti kujunemisele võib kaasa aidata ka perifeerse vaskulaarse vastupanu vähenemine.

Üsasisese kasvupeetusega (SGA) sündinud lühikestel lastel läbi viidud kliinilistes uuringutes on raviks kasutatud annuseid 0,033 ja 0,067 mg/kg kehakaalu kohta kuni lõpliku pikkuse saavutamiseni. 56 patsiendil, keda raviti pidevalt ja kes saavutasid (peaaegu) lõpliku pikkuse, oli keskmine kehapiikkuse muutus võrreldes ravi algusega +1,90 SDS (0,033 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas) ja +2,19 SDS (0,067 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas). Kirjanduse andmed ravimata SGA-ga laste kohta, kellel ei toimunud varast loomulikku järgikasvamist, viitavad hilisele kasvamisele SDS-ga 0,5.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Nii tervetel isikutel kui ka kasvuhormooni defitsiidiga patsientidel imendub subkutaanselt manustatud somatropiini ligikaudu 80%. Somatropiini 0,1 RÜ/kg suuruse subkutaanse annuse manustamisel kujuneb C_{max} väärtus vereplasmas 13...35 ng/ml piires ning see toimub t_{max} väärtuse 3...6 tundi juures.

Eritumine

Somatropiini keskmine terminaalne poolväärtusaeg kasvuhormooni defitsiidiga täiskasvanutel pärast intravenooset manustamist on ligikaudu 0,4 tundi. Sellest hoolimata on subkutaanse manustamise korral poolväärtusajad 2...3 tunni piires. Eeltoodud erinevus on tingitud arvatavasti preparaadi aeglasest imendumisest süstekohalt subkutaanse manustamise järgselt.

Subpopulatsioonid

Somatropiini absoluutne biosaadavus pärast subkutaanset manustamist tundub olevat sarnane nii meestel kui ka naistel. Informatsioon somatropiini farmakokineetika kohta eakatel patsientidel ja lastel, erinevatel inimrassidel ning neeru-, maksa- ja südamepuudulikkusega patsientidel puudub või on ebatäielik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Preparaadi üldise toksilisuse, paikse taluvuse ning reproduktiivse toksilisuse suhtes läbi viidud uuringutes ei ole täheldatud kliiniliselt märkimisväärseid toimeid.

In vitro ja *in vivo* läbi viidud genotoksilisuse uuringud geenimutatsioonide ning kromosomaalsete aberratsioonide suhtes on olnud negatiivsed.

Ühes *in vitro* uuringus pikka aega somatropiiniga ravitud ning seejärel radioaktiivselt märgistatud bleomütsiini saanud patsientidelt võetud lümfotsüütidel täheldati kromosoomide fragiilsuse suurenemist. Selle avastuse kliiniline tähendus on aga ebaselge.

Ühes teises uuringus ei täheldatud aga pikka aega somatropiinravi saanud patsientidelt võetud lümfotsüütidel kromosomaalsete anomaalsuste suurenemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber (kolbampulli eesmine osa):

Glütsiin (E640)

Veevaba naatriumdiveesinikfosfaat (E339)

Veevaba dinaatriumvesinikfosfaat (E339)

Mannitool (E421)

Lahusti (kolbampulli tagumine osa):

Süstevesi

Mannitool (E421)

Metakresool

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist:

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 nädala jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C.

Mikrobioloogiline puhtus on tagatud, kui ravimit pärast manustamiskõlblikuks muutmist säilitada maksimaalselt 4 nädalat temperatuuril 2°C kuni 8°C, sellest erinevate säilitamisaegade ja –tingimuste eest vastutab kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Enne ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist

Hoida külmkapis (2°C...8°C) kuni 36 kuud või temperatuuril kuni 25°C kuni 1 kuu.

Hoida kaheosaline kolbampull/eeltäidetud pen-süstel väliskarbis, valguse eest kaitstult. Mitte lasta külmuda.

Pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Hoida kaheosaline kolbampull/eeltäidetud pen-süstel väliskarbis, valguse eest kaitstult. Mitte lasta külmuda. Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaadi säilitustingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber ja 1 ml lahustit kummist (bromobutüülist) kolviga eraldatud kahekambrilises klaasist (I tüüpi klaas) kolbampullis. Kolbampull on ühest otsast suletud kummiketta (bromobutüülist) ja alumiiniumkorgiga ning teisest otsast kummikorgiga (bromobutüülist). Kahekambriline kolbampull on mõeldud kasutamiseks korduvkasutatavas süstevahendis Genotropin Pen või lahustamisseadeldises Genotropin Mixer või ühekordseks kasutamiseks mõeldud mitmeannuselises eeltäidetud GoQuicki pen-süstlis.

Genotropin Pen süstevahendid on värviliselt kodeeritud ja neid tuleb õige annuse manustamiseks kasutada koos sama värvi kahekambrilise Genotropini kolbampulliga. Süstevahendit Genotropin Pen 5,3 (sinine) tuleb kasutada koos Genotropin 5,3 mg kolbampulliga (sinine). Süstevahendit Genotropin Pen 12 (lilla) tuleb kasutada koos Genotropin 12 mg kolbampulliga (lilla).

5,3 mg eeltäidetud GoQuick pen-süstel on sinise värvikoodiga. 12 mg eeltäidetud GoQuick pen-süstel on lilla värvikoodiga.

1 x 5,3 mg süstelahuse pulber ja lahusti kaheosalises kolbampullis.

1 x 12 mg süstelahuse pulber ja lahusti kaheosalises kolbampullis; 5 x 12 mg süstelahuse pulber ja lahusti kaheosalises kolbampullis.

1 x 5,3 mg süstelahuse pulber ja lahusti eeltäidetud pen-süstlis; 5 x 5,3 mg süstelahuse pulber ja lahusti eeltäidetud pen-süstlis.

1 x 12 mg süstelahuse pulber ja lahusti eeltäidetud pen-süstlis; 5 x 12 mg süstelahuse pulber ja lahusti eeltäidetud pen-süstlis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kahekambrilised mahutid

Lahus tehakse valmis kas lahustamisseadet või süstevahendit või eeltäidetud GoQuick pen-süstli osasi kruvides või vastavalt keerates, nii et lahusti seguneb süstepulbriga kahekambrilises mahutis. Lahustage ravim õrnade, aeglaste, pöörlevate liigutustega. Ärge loksutage lahust jõuliselt, sest see võib põhjustada toimeaine denatureerumise. Lahustatud lahus on peaaegu värvitu või kergelt opalestseeruv. Lahustatud süstelahust tuleb enne manustamist kontrollida ja kasutada on lubatud ainult läbipaistvaid, ilma osakesteta lahuseid.

Täpsustavad juhendid manustamiskõlblikuks muudetud Genotropini valmistamise ja manustamise kohta on ära toodud pakendi infolehe lõigus 3 “Genotropini süstimine” ning kasutatava vahendiga kaasasolevas kasutamisyjuhendis.

Kui kasutatakse süstevahendit või eeltäidetud GoQuick pen-süstlit, tuleb sellele süstlanõel keerata juba enne lahuse valmistamist.

Hävitamisjuhised

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Tühje eeltäidetud GoQuick pen-süstleid ei tohi uuesti täita ja need tuleb nõuetekohaselt hävitada.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Genotropin, 5,3 mg süstelahuse pulber ja lahusti: 128596
Genotropin, 12 mg süstelahuse pulber ja lahusti: 292199

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

Genotropin, 5,3 mg süstelahuse pulber ja lahusti: 20. märts 1996

Genotropin, 12 mg süstelahuse pulber ja lahusti: 17. detsember 1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

Genotropin, 5,3 mg süstelahuse pulber ja lahusti: 31. jaanuar 2012

Genotropin, 12 mg süstelahuse pulber ja lahusti: 3. detsember 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Veebruar 2022