

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Saizen 5,83 mg/ml, süstelahus kolbampullis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kolbampull sisaldab 1,03 ml lahust (6 mg somatropiini*)

*rekombinantne inimese kasvuhormoon, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil imetajate rakkudes.

Üks ml lahust sisaldab 5,83 mg somatropiini.

INN. *Somatropinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus kolbampullis.

Selge kuni kergelt opalestseeruv lahus pH väärtusega 5,6...6,6 ja osmolaalsusega 250...450 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lapsed ja noorukid

- Laste kasvupeetus, mis on tingitud endogeense kasvuhormooni puudulikkust sekretsioonist või sekretsiooni täielikust puudumisest.
- Kromosoomiuuringul kinnitatud sugunäärmete arenguhäiretega (Turneri sündroom) seotud kasvupeetus tütarlastel.
- Kroonilisest neerupuudulikkusest tingitud kasvupeetus prepuberteedialistel lastel.
- Kasvuhäire (tegeliku pikkuse standardhälbeskoor SDS < -2,5 ja vanemate järgi kohandatud pikkuse standardhälbeskoor SDS < -1) üsasise kasvupeetusega (SGA) sündinud lastel, kelle sünnikaal ja/või pikkus on alla -2 standardhälbe (SD) ning kes ei ole neljandaks või hilisemaks eluaastaks järele kasvanud (kasvukiirus (HV) SDS < 0 viimase aasta jooksul).

Täiskasvanud

- Kasvuhormooni väljendunud puudulikkuse asendusravi täiskasvanutel, mis on diagnoositud ühekordse kasvuhormooni puudulikkuse dünaamilise testiga. Lisaks peavad patsiendid vastama alljärgnevatele kriteeriumidele:
 - haiguse algus lapseas:
patsientidel, kellel kasvuhormooni puudulikkus on diagnoositud lapseas, tuleb enne somatropiiniga asendusravi alustamist kasvuhormooni puudulikkuse olemasolu üle kontrollida.
 - haiguse algus täiskasvanueas:
nendel patsientidel peab kasvuhormooni puudulikkuse teke olema seotud hüpotaalamuse või hüpofüüsi haigusega; enne asendusravi alustamist kasvuhormooniga peab neil olema diagnoositud ka vähemalt veel ühe hormooni puudulikkus (v.a prolaktiin) ning alustatud selle adekvaatse asendusraviga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Saizen 5,83 mg/ml on mõeldud mitmeannuselise kuuri läbiviimiseks konkreetsel patsiendil.

Annustamine

Saizen 5,83 mg/ml on soovitatav manustada enne magamaminekut vastavalt alljärgnevale skeemile:

Lapsed ja noorukid:

Saizen'i annustamine peab olema individuaalne, sõltudes konkreetse patsiendi kehapindalast või kehakaalust.

- Endogeense kasvuhormooni puudulikust sekretsioonist tingitud kasvupeetus: 0,7...1,0 mg 1 m² kehapindala kohta ööpäevas või 0,025...0,035 mg 1 kg kehakaalu kohta ööpäevas, manustatuna naha alla.
- Gonaadide düsgeneesist (Turneri sündroom) tingitud kasvupeetus tütarlastel: 1,4 mg 1 m² kehapindala kohta ööpäevas või 0,045...0,050 mg 1 kg kehakaalu kohta ööpäevas, manustatuna naha alla.
Turneri sündroomiga patsientidel on kasvuhormooni toimet võimalik suurendada mitteandrogeensete anaboolsete steroidide samaaegse manustamisega.
- Kroonilisest neerupuudulikkusest tingitud kasvupeetus prepuberteetilistel lastel: 1,4 mg 1 m² kehapindala kohta ööpäevas, mis vastab ligikaudu 0,045...0,050 mg 1 kg kehakaalu kohta ööpäevas, manustatuna naha alla.
- Kasvuhäire üsisese kasvupeetusega (SGA, *small for gestational age*) sündinud lühikestel lastel:
Soovitatav ööpäevane annus on 0,035 mg/kg kehakaalu kohta (või 1 mg/m² ööpäevas), manustatuna naha alla.

Ravi tuleb lõpetada siis, kui patsient on saavutanud piisava täiskasvanuea pikkuse või kui epifüüsid on sulgunud.

Kasvuhäire korral SGA-ga sündinud lühikestel lastel soovitatakse ravi tavaliselt kuni lõpliku kehapiikkuse saavutamiseni. Ravi tuleb lõpetada pärast esimest raviaastat, kui kehapiikkuse suurenemise kiiruse SDS on alla +1. Ravi tuleb lõpetada, kui lõplik kehapiikkus on saavutatud (kasvamise kiirus <2 cm/aastas) ja kui on vaja selle kohta kinnitust, luuline vanus on >14 aastat (tütarlastel) või >16 aastat (poistel), vastavalt epifüüsiaalsete kasvuplaatide sulgumisele.

Täiskasvanud:

Kasvuhormooni puudus täiskasvanutel

Somatropiinravi alguses on soovitatav manustada ravimit väikeses annuses, 0,15...0,3 mg, mis manustatakse igapäevaste nahaaluste süstetena. Annuseid kohandatakse järk-järgult, kontrollides samal ajal insuliini-sarnase kasvufaktor 1 (IGF-1) taset. Lõplik soovitatav kasvuhormooni annus on vaid harvadel juhtudel suurem kui 1,0 mg ööpäevas. Üldreeglina tuleks ravimit manustada vähimas toimivas annuses.

Naised võivad vajada suuremaid annuseid kui mehed; meestel suureneb IGF-1 sensitiivsus aja jooksul. See tähendab, et esineb risk naiste alaravimiseks, eriti suukaudse östrogeenravi puhul, ning meeste üleravimiseks.

Eakatel või ülekaalulistel patsientidel võib olla vajalik ravimi kasutamine väiksemas annuses.

Neeru- või maksakahjusega patsiendid:

Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Saizen süstelahuse manustamiseks järgida pakendi infolehel toodud juhiseid ja kasutusjuhendit, mis on kaasas valitud süstlaga: *easypod* automaatsüstlaga või *aluetta* pensüstliga.

Easypod on mõeldud peamiselt kasutamiseks lastel (alates 7. eluaastast) ja täiskasvanutel. Lapsed peaksid neid seadmeid kasutama ainult täiskasvanute järelevalve all.

Käsitlemisjuhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Somatropiini ei tohi kasutada kasvu soodustamiseks lastel, kellel on epifüüsid juba sulgunud.

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

Somatropiini ei tohi kasutada proliferatiivse ega preproliferatiivse diabeetilise retinopaatia korral.

Ägeda kriitilise haigusega patsiente, kellel on komplikatsioonid avatud südamelõikuse, kõhuõõnelõikuse, hulgitraumade, ägeda hingamispuudulikkuse või samaste seisundite järgselt, ei tohi somatropiiniga ravida.

Kroonilise neeruhaigusega lastel tuleb neerutrantsplantatsiooni ajaks ravi somatropiiniga katkestada.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi tuleb läbi viia kasvuhormooni puuduse diagnoosimise ja ravi alal kogenenud arsti regulaarsel juhendamisel.

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

Kasvaja

Remissioonis intra- või ekstrakraniaalse kasvajaga patsiente, keda ravitakse kasvuhormooniga, tuleb hoolikalt ja regulaarselt läbi vaadata.

Intrakraniaalse kasvaja tagajärjel sekundaarselt kujunenud kasvuhormooni puudulikkusega patsiente tuleb sageli uurida haigusprotsessi progresseerumise või taastumise suhtes.

Lapseas vähist paranenud patsientidel, keda on pärast esimest neoplasmat ravitud somatropiiniga, on teatatud teise neoplasma tekkeriski suurenemisest. Intrakraniaalsed kasvajakud, täpsemalt meningioomid, olid kõige sagedasemad teised neoplasmad patsientidel, kelle esimest neoplasmat raviti peapiirkonna kiiritamise teel.

Prader-Willi sündroom

Somatropiin ei ole näidustatud geneetilise taustaga Prader-Willi sündroomist põhjustatud kasvupeetusega laste pikaajaliseks raviks, v.a kui neil on ka kasvuhormooni puuduse diagnoos. On teatatud uneapnoe ja äkksurma juhtudest pärast kasvuhormooniga ravi algust Prader-Willi sündroomiga lastel, kellel esines üks või rohkem järgnevatest riskiteguritest: raske rasvumus, ülemiste hingamisteede obstruktsioon või uneapnoe anamneesis või kindlaks tegemata hingamisteede infektsioon.

Leukeemia

Väikesel arvul kasvuhormooni puudusega patsientidel on teatatud leukeemiast, mõned neist patsientidest on saanud ravi somatropiiniga. Siiski puuduvad tõendid, et leukeemia esinemissagedus oleks suurenenud kasvuhormooni saavatel isikutel, kellel puuduvad soodustavad tegurid.

Insuliinitundlikkus

Kuna somatropiin võib vähendada insuliinitundlikkust, tuleb patsiente uurida glükoosi talumatuse suhtes. Suhkurtõvega patsientidel võib pärast ravi alustamist somatropiiniga olla vajalik insuliini

annuse kohandamine. Suhkurtõvega või glükoosi talumatusega patsiente tuleb ravi kestel somatropiiniga hoolikalt jälgida.

Retinopaatia

Stabiilse kaasuva retinopaatia korral ei ole somatropiiniga asendusravi katkestamine vajalik.

Kilpnäärme funktsioon

Kasvuhormoon suurendab T4 kilpnäärmevälist konversiooni T3-ks ja võib seega ilmsiks tuua algava hüpotüreoidismi. Seetõttu tuleb kilpnäärme funktsiooni jälgida kõikidel patsientidel. Hüpopituitarismiga patsientidel tuleb somatropiiniga ravimisel hoolikalt jälgida standardset asendusravi.

Healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon

Raskete või retsidiveeruvate peavalude, nägemishäirete, iivelduse ja/või oksendamise esinemisel soovitatakse papilliturse kahtluse välistamiseks fundoskoopiat. Juhul, kui papilliturse kahtlus leiab kinnitust, tuleb kaaluda healoomulise intrakraniaalse hüpertensiooni (või ajusise pseudotuumori) diagnoosi ning vajadusel katkestada Saizen'i manustamine. Käesoleval ajal ei ole piisavalt tõendusmaterjali, millest võiks juhinduda kliinilise otsuse langetamisel lahenedud intrakraniaalse hüpertensiooniga patsientidel. Kui ravi kasvuhormooniga alustatakse uuesti, tuleb patsienti intrakraniaalse hüpertensiooni sümptomite suhtes hoolikalt jälgida.

Pankreatiit

Kuigi seda esineb harva, tuleb somatropiiniga ravitavatel patsientidel arvestada pankreatiidi tekkevõimalusega, eriti lastel, kellel tekib kõhuvalu.

Skolioos

Teadaolevalt esineb mõnedes somatropiiniga ravitud patsiendirühmades, näiteks Turner'i sündroomi korral, skolioosi palju sagedamini. Lisaks sellele võib kiire pikkuskasvu lisandumine põhjustada skolioosi süvenemist igal lapsel. Skolioosi esinemissageduse või raskusastme suurenemist somatropiini kasutamisel ei ole täheldatud. Ravi ajal tuleb patsienti jälgida skolioosi nähtude suhtes.

Antikehad

Kõik somatropiini sisaldavad ravimid võivad väikesel protsendil patsientidest tekitada somatropiinivastaseid antikehi. Nende antikehade seondumisvõime on madal ja ei oma toimet kasvamise kiirusele. Patsiente, kellel puudub ravivastus, tuleb uurida somatropiinivastaste antikehade suhtes.

Reieluupea epifüüsi nihestus

Reieluupea epifüüsi nihestust seostatakse sageli endokriinsüsteemi häiretega, sealhulgas kasvuhormooni puudulikkusega ja hüpotüreoidismiga ning kasvuspurtidega. Lastel, keda ravitakse kasvuhormooniga, võib reieluupea epifüüsi nihestus esineda kas tänu olemasolevatele endokriinsüsteemi häiretele või ravist põhjustatud tõusnud kasvukiirusele. Kasvuspurdid võivad tõsta liigestega seotud probleemide riski; prepuberteetilise kasvuspurdi korral on erilise pinge all puusaliiges. Nii arstid kui lapsevanemad peavad Saizen-ravi ajal olema valvel lonkamise tekke või puusa- või põlvevalude ilmnemise suhtes.

Kroonilise neerupuudulikkuse foonil kujunenud kasvupeetus

Kroonilise neerupuudulikkuse foonil kujunenud kasvupeetusega patsiente tuleb renaalse osteodüstroofia progresseerumise suhtes regulaarselt jälgida. Kaugelearenenud renaalse osteodüstroofiaga lastel võib esineda reieluupea epifüüsi nihestust või reieluupea avaskulaarset nekroosi. Ei ole teada, kas kasvuhormooni kasutamisel on mingisugust toimet nimetatud nähtudele. Enne ravi alustamist tuleb teha röntgenülesvõtted puusaliigestest.

Kroonilise neerupuudulikkusega lastel ei alustata ravi enne, kui neerufunktsioon on halvenenud tavalise tasemega võrreldes <50%. Enne kui alustatakse ravi, tuleb lapse kasvu vähemalt ühe aasta jooksul jälgida. Tuleb rakendada neerupuudulikkuse konservatiivset ravi (sh atsidoosi ja hüperparatüreoidismi ravi ning toitumusliku seisundi korrigeerimine ühe aasta jooksul enne ravi

alustamist) ning seda ravi tuleb jätkata ka somatropiini manustamise ajal. Neerutrantsplaatatsiooni ajaks tuleb ravi katkestada.

Üsasisese kasvupeetusega sündinud lapsed

Lühikestel üsasisese kasvupeetusega sündinud (*small for gestational age, SGA*) lastel tuleb enne ravi alustamist välistada ravist või muudel põhjustel tekkinud kasvuhäire.

SGA-ga patsientidel on soovitatav enne ravi alustamist ja seejärel kord aastas mõõta tühja kõhu insuliini ja vere glükoosisaldust. Patsientidel, kellel on suurenenud risk suhkurtõve tekkeks (nt perekonnas on esinenud diabeet, rasvumine, suurenenud kehakaaluindeks, raske insuliiniresistentsus, *acanthosis nigricans*), tuleb teha suukaudne glükoosi tolerantsustest. Kui tekib ilmne diabeet, ei tohi kasvuhormooni manustada.

SGA-ga patsientidel on soovitatav mõõta IGF-I taset enne ravi alustamist ning seejärel kaks korda aastas. Kui korduvatel mõõtmistel on IGF-I tase suurem kui +2SD, võrreldes vanuse ja puberteedistaatuse referentsväärtustega, tuleb kaaluda annuse korrigeerimist, arvestades IGF-I ja IGFBP-3 suhet.

Ravi alustamise kogemus SGA lastel, kes on jõudnud puberteedieelses vanusesse, on vähene. Seepärast ei ole soovitatav alustada ravi puberteedieelses eas. Vähene on ka Silver-Russelli sündroomiga SGA-ga patsientide ravikogemus.

SGA-ga sündinud lühikeste laste ravimisel somatropiiniga võib osa saavutatud pikkusest kaduda, kui ravi lõpetatakse enne lõpliku pikkuse saavutamist.

Vedeliku retentsioon

Vedeliku retentsioon on täiskasvanute kasvuhormooniga asendusravi korral oodatav kõrvaltoime.

Püsivate tursete või raskete paresteesiate tekkimisel tuleb annust vähendada, et vältida karpaalkanali sündroomi kujunemise võimalust.

Äge raske haigus

Kõigil patsientidel, kellel tekib ravi ajal mistahes äge raske haigus, peab hindama somatropiiniga ravi jätkamisega seotud kasu ja riskide vahekorda.

Koostoime glükokortikoididega

Kasvuhormooniga asendusravi alustamisel võib mõnedel patsientidel avalduda sekundaarne neerupealiste puudulikkus, kuna ravi vähendab 11 β -hüdroksüsteroidehüdrogenaasi tüüp 1 (11 β -HSD1) (ensüüm, mis konverteerib inaktiivse kortisooni kortisooliks) aktiivsust. Vajalik võib olla asendusravi glükokortikoidiga. Ravi alustamine somatropiiniga patsientidel, kes saavad asendusravi glükokortikoididega, võib viia kortisooli puuduse ilminguteni. Vajalik võib olla kohandada glükokortikoidi annust (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos suukaudse östrogeenraviga

Kui somatropiini kasutav naine alustab suukaudset östrogeenravi, võib olla vajalik suurendada somatropiini annust, et IGF-1 tase seerumis püsiks vanusele vastavas normivahemikus. Vastupidisel juhul, kui somatropiini kasutav naine lõpetab suukaudse östrogeenravi, võib olla vajalik vähendada somatropiini annust, et ära hoida kasvuhormooni liia ja/või kõrvaltoimete tekkimist (vt lõik 4.5).

Üldine

Lipoatroofia tekke vältimiseks tuleb süste kohta pidevalt muuta.

Täiskasvanutel on kasvuhormooni puudus eluaegne seisund ning seetõttu peab ka ravi olema vastav, kuid praeguseks ajaks on üle 60-aastaste patsientide ravi ja pikaajalise ravi kohta vähe kogemusi.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kolbampullis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne ravi glükokortikoididega vähendab somatropiini sisaldavate ravimite kasvu soodustavat toimet. Adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) puudulikkusega patsientidel tuleb glükokortikoidasendusravi annust hoolikalt kohandada, et vältida inhibeerivat toimet kasvuhormoonile.

Kasvuhormoon pidurdab kortisooni konversiooni kortisooliks ja võib seega ilmsiks tuua eelnevalt tuvastamata tsentraalse hüpoadrenalismi või muuta glükokortikoidide väikesed asendusraviannused ebaefektiivseks (vt lõik 4.4).

Suukaudsel östrogeenasendusravil olevad naised võivad ravieesmärgi saavutamiseks vajada kasvuhormooni suuremat annust (vt lõik 4.4).

Kasvuhormooni puudusega täiskasvanutel läbiviidud koostoimeuuringu andmed näitavad, et somatropiini manustamine võib suurendada tsütokroom P450 isoensüümide poolt metaboliseeritavate ühendite kliirensit. Tsütokroom P450 3A4 poolt metaboliseeritavate ühendite (nt suguhormoonid, kortikosteroidid, krambivastased ained ja tsüklosporiin) kliirens võib eriti suureneada, mille tulemuseks on nende ühendite madalamad plasmatasemed. Selle kliinilist tähtsust ei teata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad kliinilised andmed eksponeeritud raseduste kohta. Loomadel somatropiini sisaldavate preparaatidega läbi viidud reproduktiivsuse uuringud ei tõestanud embrüol või lootel tekkivate kõrvaltoimete riski suurenemist (vt lõik 5.3). Siiski ei ole soovitatav kasutada somatropiini sisaldavaid preparaate raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Rinnaga toitvatel naistel ei ole somatropiiniga kliinilisi uuringuid läbi viidud. Ei ole teada, kas somatropiin eritub inimese rinnapiima. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui somatropiini manustatakse rinnaga toitvatele naistele.

Fertiilsus

Mittekliinilised toksilisuse uuringud näitasid, et somatropiin ei põhjustanud kõrvaltoimeid isas- ega emaslooma fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Somatropiini sisaldavad ravimid ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kuni 10% patsientidest võib esineda punetust ja sügelemist süstekohal.

Vedeliku retentsioon on täiskasvanute kasvuhormooniga asendusravi korral oodatav kõrvaltoime. Tursed, liigese turse, artralgiad, müalgiad ja paresteesiad võivad olla vedelikupeetuse kliinilisteks ilminguteks. Need sümptomid/nähud harilikult mööduvad ja on annusest sõltuvad.

Kasvuhormooni puudusega täiskasvanud patsientidel, kellel diagnoositi kasvuhormooni puudus lapseas, täheldati kõrvaltoimete esinemist harvem kui nendel, kelle kasvuhormooni puudus ilmnis täiskasvanueas.

Väiksel protsendil patsientidest võivad moodustuda somatropiinivastased antikehad; nende antikehade seondumisvõime on olnud madal ja neid ei ole seostatud kasvu aeglustumisega, v.a geeni deletsioonidega patsientidel. Väga harvadel juhtudel, kui lühike kasv on seotud kasvuhormooni geenikompleksi deletsiooniga, võib ravi kasvuhormooniga esile kutsuda kasvukiirust vähendavate antikehade tekke.

Väikesel arvul kasvuhormooni puudusega patsientidel on teatatud leukeemiast, mõned neist patsientidest on saanud somatropiinravi. Siiski puuduvad tõendid, et leukeemia esinemissagedus oleks suurenenud kasvuhormooni saavatel isikutel, kellel puuduvad soodustavad tegurid.

Siin ja edaspidi kasutatud esinemissageduste terminoloogia on määratletud järgnevalt: 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 ($< 1/10\ 000$), esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv	Esinemissagedus teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu (isoleeritud), karpaalkanali sündroom (täiskasvanutel)	Idiopaatiline intrakraniaalne hüpertensioon (healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon), karpaalkanali sündroom (lastel)		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Reieluupea epifüüsi nihestus (<i>Epiphysiolysis capitis femoris</i>) või reieluupea avaskulaarne nekroos	
Immuunsüsteemi häired				Paiksed ja generaliseerunud ülitundlikkusreaktsioonid
Endokriinsüsteemi häired			Hüpotüroidism	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Täiskasvanutel: Vedeliku retentsioon: perifeersed tursed, jäikus, artralgia, müalgia, paresteesia	Lastel: Vedeliku retentsioon: perifeersed tursed, jäikus, artralgia, müalgia, paresteesia		Insuliinresistentsus, mille tulemusena võib kujuneda hüperinsulinism ja harvadel juhtudel hüperglükeemia
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Günekomastia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekohta reaktsioonid: lokaalne lipoatroofia, mida saab vältida erinevaid süstekohti kasutades			

Seedetrakti häired			Pankreatiit
--------------------	--	--	-------------

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

Soovitatud annuste ületamine võib põhjustada kõrvaltoimeid. Üleannus võib põhjustada hüpopglükeemiat koos sellele järgneva hüperglükeemiaga. Somatropiini üleannus võib tõenäoliselt põhjustada vedeliku retentsiooni ilminguid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Hüpopfüüsi eessagara hormoonid ja nende analoogid, ATC-kood: H01AC01

Saizen sisaldab rekombinantset inimese kasvuhormooni, mis on toodetud imetajate geneetiliselt muundatud rakkudel.

See on 191 aminohappes koosnev peptiid, mis on aminohapete järjestuselt ja sisalduselt, peptiidikaardi, isolektrilise punkti, molekulmassi, isomeerse struktuuri ning bioloogilise toime osas identne inimese hüpopfüüsis toodetava kasvuhormooniga.

Kasvuhormooni sünteesitakse näriliste transformeeritud rakuliinis, mida on modifitseeritud hüpopfüüsi kasvuhormooni geeni lisamisega.

Saizen on anaboolne ja antikataboolne ravim, mis lisaks kasvule avaldatavale toimele mõjutab ka organismi koostist ja metabolismi. Ta toimib retseptoritele, mida esineb erinevatel rakutüüpidel, sealhulgas müotsüütidel, hepatotsüütidel, adipotsüütidel, lümfotsüütidel ja vereloomekoe rakkudel. Mõned (kuid mitte kõik) tema toimetest on vahendatud ühe teise klassi hormoonide, somatomeediinide (IGF-1 ja IGF-2), poolt.

Sõltuvalt annusest kutsub Saizen esile IGF-1, IGFBP-3, esterdamata rasvhapete ja glütserooli kontsentratsiooni tõusu, vereseerumi urea taseme languse ning lämmastiku, naatriumi ja kaaliumi renaalse eritumise vähenemise. Kasvuhormooni kõrgeenenud seerumitaseme püsimine aeg võib määrata kujuneva toime tugevuse. Suurte annuste kasutamisel võib esineda toime suhteline küllastumine. See ei ole glükeemia ja C-peptiidi uriiniga eritumise põhjuseks, mis suurenevad märkimisväärselt suurte annuste korral (20 mg).

Randomiseeritud kliinilises uuringus, milles puberteedieelseid üsasise kasvupäetusega lühikesi lapsi raviti 3 aastat annusega 0,067 mg/kg/päevas, suurenes keskmine kasv +1,8 pikkus-SDS võrra. Lastel, kelle ravi kestis vähem kui 3 aastat, kadus osa raviefektist, kuid siiski saavutasid need patsiendid olulise tõusu kasvus, mis ulatus +0,7 pikkus-SDS-ni lõplikus pikkuses ($p < 0,01$ võrreldes ravi algusega). Patsientidel, keda raviti pärast vaatlusperioodi ka teist korda, saavutati kasvu suurenemine +1,3 pikkus-SDS-i ($p = 0,001$ võrreldes ravi algusega) lõplikus pikkuses. (Keskmine ravi kogukestus selles rühmas oli 6,1 aastat). Selles rühmas oli pikkus-SDS-ide suurenemine ($+1,3 \pm 1,1$) lõplikus pikkuses oluliselt ($p < 0,05$) erinev pikkus-SDS-ide suurenemisest esimeses rühmas ($+ 0,7 \pm 0,8$), kes said ravi keskmiselt ainult 3,0 aastat.

Teine kliiniline uuring uuris 4 aasta jooksul 2 erinevat annustamisskeemi. Ühte rühma raviti annusega 0,067 mg/kg/päevas 2 aasta jooksul ja seejärel vaadeldi ilma ravita 2 aasta jooksul. Teine rühm sai ravi annustega 0,067 mg/kg/päevas 1. ja 3. aastal ja ei saanud ravi 2. ja 4. aastal. Mõlema ravi puhul saadi

kumulatiivseks manustatud annuseks 0,033 mg/kg/päevas 4 aasta jooksul. Mõlemas rühmas saavutati võrreldav kasvu kiirenemine ja oluline suurenemine (vastavalt +1,55; $p < 0,0001$ ja +1,43; $p = 0,0001$) pikkus-SDS-des 4-aastase raviperioodi lõpuks. Pikaajalise ravi kohta ohutusandmed siiani puuduvad.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Saizen'i farmakokineetika on vähemalt kuni annusteni 8 RÜ (2,67 mg) lineaarne. Suuremate annuste (60 RÜ/20 mg) korral võib farmakokineetika olla teataval määral mittelineaarne, kuid kliinilist tähtsust sellel ei ole.

Intravenoosel manustamisel tervetele vabatahtlikele oli ravimi jaotusruumala püsiseisundi tingimustes ligikaudu 7 l, totaalne metaboolne kliirens ligikaudu 15 l/h (renaalne kliirens ei olnud aga arvestamisväärne) ning ravimi eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 20...35 minutit.

Saizen'i ühekordse annuse subkutaanse või intramuskulaarse manustamise korral oli näiv terminaalne poolväärtusaeg tunduvalt pikem – ligikaudu 2...4 tundi. See on arvatavasti tingitud limiteerivast imendumisprotsessist.

Absoluutne biosaadavus on mõlema manustamisviisi korral 70...90%.

Kasvuhormooni maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis kujuneb ligikaudu 4 tunni jooksul ning kasvuhormooni taseme algväärtused taastuvad 24 tunni jooksul. Seega ei toimu korduva manustamise korral kasvuhormooni kumulatsiooni organismis.

Saizen'i süstelahused (5,83 ja 8 mg/ml), manustatuna naha alla on näidanud bioekvivalentsust 8 mg külmkuivatatud ravimvormi suhtes.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel teadaolevalt väheneb somatropiini kliirens, kuid selle leiu kliiniline tähtsus on teadmata.

Kroonilisest neerupuudulikkusest tingitud kasvupeetusega prepuberteedialiste laste puhul on soovitatav spetsiifiline annustamine (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel teadaolevalt väheneb somatropiini kliirens. Siiski, kuna Saizen'it ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel, on selle leiu kliiniline tähtsus teadmata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes on tõestatud, et Saizen süstelahus oli lokaalselt väga hästi talutav subkutaansel manustamisel loomadele kontsentratsioonil 8 mg/ml ja mahuga 1 ml/süstekoht.

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse ja korduvtoksilisuse ning genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei näidanud kahjulikku toimet inimesele. Formaalseid kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud. See on õigustatud, arvestades ravimi toimeaine valgulist iseloomu ja genotoksilisuse uuringu negatiivset tulemust. Somatropiini potentsiaalseid toimeid olemasolevate kasvajate kasvule on hinnatud *in vitro* ja *in vivo* uuringutes, sh rottidel annustega 15 mg/kg ööpäevas (rohkem kui 120-kordne, võrreldes tavalise maksimaalse kliinilise annusega täiskasvanutel ja 60-kordne lastel), mis näitasid, et rekombinantne inimese kasvuhormoon eeldatavalt ei põhjusta ega stimuleeri patsientidel kasvajaid.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes, mis viidi läbi rottidel ja küülikutel annustega kuni 3,3 mg/kg ööpäevas (rohkem kui 25-kordne, võrreldes tavalise maksimaalse kliinilise annusega täiskasvanutel ja 14-kordne lastel), ei täheldatud kahjulikke toimeid embrüo-loote arenemisele ega F1 põlvkonna arenemisele ega fertiilsusele. Täiskasvanud isaste ja emaste rottide fertiilsus ei olnud kahjustatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Poloksameer 188
Fenool
Sidrunhape (pH kohandamiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline ja mikrobioloogiline stabiilsus on tõestatud kokku 28 päeva jooksul temperatuuril 2°C kuni 8°C, millest kuni 7 päeva võib olla temperatuuril kuni 25°C. Sellest erinevate säilitamisaegade ning -tingimuste eest vastutab kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Kasutamata Saizen'i kolbampulli hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast esimest süstet tuleb Saizen'i kolbampulli, *easypod* automaatsüstalt, mis sisaldab Saizen'i kolbampulli või *aluetta* pensüstlit, mis sisaldab Saizen'i kolbampulli, hoida külmkapis (2°C...8°C) maksimaalselt 28 päeva, millest kuni 7 päeva võib olla väljaspool külmkappi temperatuuril kuni 25°C (vt lõik 6.3). Kui seda on hoitud väljaspool külmkappi kuni 7 päeva, tuleb Saizen'i kolbampull asetada tagasi külmkappi ja kasutada ära 28 päeva jooksul pärast esimest süstet. Kasutades *easypod* automaatsüstalt või *aluetta* pensüstlit, hoitakse kolbampulli seadmes.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Mahuti on värvitust I tüüpi klaasist kolbampull, mille kork koosneb bromobutüülkummist kolvi korgist ja alumiiniumist lainelisest kattest, millel on bromobutüülkummist üksiktahveldis. 6 mg somatropiini sisaldav klaasist kolbampull on märgistatud värvilise sildiga (sinine).

Saizen 5,83 mg/ml süstelahus kolbampullis on saadaval järgmistes pakendites:

Pakend 1 kolbampulliga, mis sisaldab 1,03 ml lahust (6 mg somatropiini).

Pakend 5 kolbampulliga, iga kolbampull sisaldab 1,03 ml lahust (6 mg somatropiini).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kolbampull, mis sisaldab Saizen 5,83 mg/ml süstelahust, on mõeldud kasutamiseks ainult koos *easypod* automaatsüstlaga või *aluetta* pensüstliga.

Aluetta pensüstlid ja Saizen'i kolbampullid on saadaval erinevates annustes. Igal *aluetta* pensüstlil on värvikood ning seda tohib kasutada üksnes vastava värvikoodiga Saizen'i kolbampulliga, et manustada õige annus. *Aluetta* pensüstlit „6“ (sinine) tuleb kasutada koos kolbampulliga, mis sisaldab 6 mg somatropiini (sinine).

Kolbampulli sisaldavate süstalde säilitamine vt lõik 6.4.

Süstelahus peab olema selge kuni kergelt opalestseeruv, selles ei tohi olla tahkeid osakesi ega nähtavaid rikkemise märke. Kui lahus sisaldab osakesi, ei tohi seda süstida.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Merck Serono S.p.A.
Via Casilina 125
I-00176 Roma
Itaalia

8. MÜÜGILOA NUMBER

741811

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.05.2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14.09.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2021