

## 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 lahustamist on somatropiini kontsentratsioon 5,3 mg/ml.

Genotropin 12 mg süstelahuse pulber ja lahusti, säilitusainega. Üks kolbampull sisaldab 12 mg somatropiini\*. Pärast lahustamist 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 süstekohta 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/m<sup>2</sup> (2,1...3,0 RÜ/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> (3,0 RÜ/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> (4,3 RÜ/m<sup>2</sup>) kehapinna kohta ööpäevas.

*Kroonilise neerupuudulikkusega seotud kasvupeetus.* Soovitatavaks annuseks on 1,4 mg/m<sup>2</sup> (4,3 RÜ/m<sup>2</sup>) 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 üsasisesese kasvupeetusega (Small for gestational age, SGA) sündinud lühikestel lastel.*

Tavaliselt soovitatakse annust 0,035 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas (1 mg/m<sup>2</sup> 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 epifüüsiiaalsete kasvuplaatide sulgumisele, tüdrukutel >14 aastat, poistel >16 aastat.

### *Soovitatud annused lastel*

Näidustus	RÜ/kg kehakaalu kohta	mg/kg kehakaalu kohta	RÜ/m <sup>2</sup> kehapindala kohta	mg/m <sup>2</sup> kehapindala kohta
	Ööpäevane annus	Ööpäevane annus	Ööpäevane annus	Ööpäevane annus
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
Üsasisesene 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 korrigeeritud 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. Naistele võib olla vajalik manustada suuremaid annuseid kui meestele, sest meestel suureneb aja jooksul tundlikkus IGF-I suhtes. See tähendab seda, et naiste puhul esineb alaravimise oht, eriti nendel, kes saavad hormoonasendusravi suukaudsete östrogeenidega, samal ajal kui meestel esineb üleravimise oht. Seetõttu tuleb kasvuhormooni annuse täpsust kontrollida iga 6 kuu järel. Et normaalse füsioloogilise kasvuhormooni produktsioon 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.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Somatropiini ei tohi kasutada, kui leidub tõendeid kasvajaaktiivsuse kohta. Intrakraniaalsed kasvajakud peavad olema inaktiivsed ja kasvajakasv 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.

### Kilpnäärmetalitus

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

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 kasvajakasvud, eriti meningioomid, olid kõige sagedasemad uued kasvajakasvud patsientidel, kes said esimese 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 patsiendid

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

### Rasked ägeda kuluga haigused

GENOTROPINI toimeid haiguse paranemisele uuriti kahes platseebokontrollitud 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 teadmistele 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 riskigrupi.

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 GENOTROPIN-ravi saanud patsientide lõpliku pikkuse kohta.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Samaaegne ravi glükokortikoididega võib pärssida somatropiini sisaldavate ravimite kasvu soodustavat toimet. Seetõttu tuleb glükokortikoidravi saavate patsientide kasvu hoolikalt jälgida, et hinnata glükokortikoidravi võimalikku mõju kasvule.

Kasvuhormooni defitsiidiga täiskasvanud patsientidel läbi viidud uuring preparaadi koostoimete 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 ja suukaudse östrogeenasendusravi kohta vt lõik 4.2.

#### **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 somatropiini 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 oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

#### **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, 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.

Ravi ajal GENOTROPINiga on täheldatud ja teavitatud alljärgneva esinemissagedusega järgmistest kõrvaltoimetest: 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 ( $\leq 1/10\ 000$ ).

#### Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid):

Väga harv: Leukeemia\*

#### Immuunsüsteemi häired:

Sage: Antikehade teke

#### Endokriinsüsteemi häired:

Harv: II tüüpi suhkurtõbi

#### Närvisüsteemi häired:

Sage: Täiskasvanutel: paresteesiad

Aeg-ajalt: Täiskasvanutel: karpaalkanali sündroom. Lastel: paresteesiad

Harv: Healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: Lastel: süstekoha reaktsioonid

#### Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

Sage: Täiskasvanutel: lihas-skeleti jäikus, artralgia, müalgia

Aeg-ajalt: Lastel: lihas-skeleti jäikus, artralgia, müalgia

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Sage: Täiskasvanutel: perifeersed tursed

Aeg-ajalt: Lastel: perifeersed tursed

Somatropiin põhjustab seerumi kortisoolitaseme 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.

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

\*Väga harva on kasvuhormooni defitsiidiga lastel, keda ravitakse GENOTROPINiga, täheldatud leukeemiat, ent selle kõrvaltoime esinemissagedus näib olevat sarnane selle haiguse esinemisele kasvuhormooni defitsiidita lastel, vt lõik 4.4.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

*Sümptomid:*

Esialgu võib äge üleannustamine põhjustada hüpotüüreemiat, 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 somatotropiin lineaarset kasvu ning suurendab kasvukiirust. Nii täiskasvanutel kui ka lastel säilitab somatotropiin organismi normaalset koostist lämmastiku retentsiooni suurendamise, skeletilihaste kasvu stimuleerimise ning organismi rasvavarude mobiliseerimise kaudu. Vistseraalsed rasvkoed alluvad somatotropiini mõjule ainult osaliselt. Lisaks lipolüüsi suurendamisele vähendab somatotropiin triglütseriidide deponeerimist organismi rasvadepoodesse. Somatotropiin suurendab IGF-I (insuliini sarnane kasvufaktor I) ja IGFBP3 (insuliini sarnast kasvufaktorit siduv proteiin 3) kontsentratsiooni vereseerumis. Lisaks sellele on näidatud ka alljärgnevaid toimeid:

*-Lipiidide ainevahetus:* Somatotropiin indutseerib maksas LDL-kolesterooli retseptoreid ning mõjustab lipiidide ja lipoproteiinide kontsentratsiooni vereseerumis. Üldiselt põhjustab somatotropiini manustamine kasvuhormooni puudusega patsientidel LDL-kolesterooli ja apolipoproteiin B kontsentratsioonide vähenemist vereseerumis. Täheledata võib ka üldkolesterooli väärtuse vähenemist vereseerumis.

*-Süsivesikute ainevahetus:* Somatotropiin suurendab insuliini produktsiooni, ent enamasti jääb tühja kõhuga patsiendil määratud glükoosi väärtus muutumatuks. Hüpotüüreemias lastel võib esineda hüpotüüreemiat ka tühja kõhuga. Somatotropiini manustamisel pöörduvad need olukorrad ümber.

*-Vee- ja elektrolüütide ainevahetus:* Kasvuhormooni puudus on seotud vereplasma ning ekstratsellulaarse vedeliku mahu vähenemisega. Pärast ravi alustamist somatotropiiniga suurenevad mõlemad parameetrid kiiresti. Somatotropiin indutseerib naatriumi, kaaliumi ja fosfori retentsiooni.

*-Luude ainevahetus:* Somatotropiin stimuleerib luukoe moodustumist. Somatotropiini pikaajaline manustamine kasvuhormooni vaegusega osteopeenilistele patsientidele põhjustab luude mineraalainete sisalduse suurenemist ning luutiheduse suurenemist koormust kandvates piirkondades.

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

Üsasiseses 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 kasvumisele SDS-ga 0,5. Andmed pikaajalise ohutuse kohta on siiani piiratud.

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

*Imendumine:* Nii tervetel isikutel kui ka kasvuhormooni defitsiidiga patsientidel imendub subkutaanselt manustatud somatotropiini umbkaudu 80%. Somatotropiini 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 naatriumdivesinikfosfaat (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 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: Hoida külmkapis 2°C...8°C kuni 4 nädalat.

Mikrobioloogilisest vaatepunktist võib juba lahustatud toodet säilitada 4 nädalat temperatuuril 2°C...8°C. Muu säilitusaeg ja -tingimused on kasutaja vastutusel.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Enne manustamiskõlblikuks muutmist: Hoida külmkapis 2°C...8°C kuni 36 kuud või temperatuuril kuni 25°C kuni 1 kuu.

Hoida kaheosaline kolbampull/eeltäidetud pensüstel väliskarbis, valguse eest kaitstult. Mitte lasta külmuda.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: Hoida külmkapis 2°C...8°C. Hoida kaheosaline kolbampull/eeltäidetud pensüstel 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 lahustamiseseadeldises GENOTROPIN Mixer või ühekordseks kasutamiseks mõeldud mitmeannuselises eeltäidetud GoQuicki pensüstlis.

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 pensüstel on sinise värvikoodiga. 12 mg eeltäidetud GoQuick pensüstel 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 pensüstlis; 5 x 5,3 mg süstelahuse pulber ja lahusti eeltäidetud pensüstlis.

1 x 12 mg süstelahuse pulber ja lahusti eeltäidetud pensüstlis; 5 x 12 mg süstelahuse pulber ja lahusti eeltäidetud pensüstlis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

*Kahekambrilised mahutid:* Lahus tehakse valmis kas lahustamiseseadet või süstevahendit või eeltäidetud GoQuick pensüstli 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 kasutusjuhendis.

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

*Hävitamisjuhised:* Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele. Tühje eeltäidetud GoQuick pensüstleid ei tohi uuesti täita ja need tuleb nõuetekohaselt hävitada.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Enterprises SARL  
Rond-Point du Kirchberg  
51, Avenue J.F. Kennedy  
L-1855 Luksemburg

## **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**

GENOTROPIN, 5,3 mg süstelahuse pulber ja lahusti	19.10.2001/31.01.2012
GENOTROPIN, 12 mg süstelahuse pulber ja lahusti	17.12.1999/3.12.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2014