

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Somatropin Biopartners 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ühest viaalist saadakse 2 mg somatropiini* (vastab 6 RÜ-le).

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 0,2 ml suspensiooni 2 mg somatropiini (10 mg/ml).

*toodetud *Saccharomyces cerevisiae* rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti.

Valge või peaaegu valge pulber. Lahusti on õline läbipaistev vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Somatropiin Biopartners on näidustatud endogeense kasvuhormooni asendusraviks täiskasvanutel, kellel kasvuhormooni puudulikkus (GHD) on tekkinud lapsepõlves või täiskasvanueas.

Algus täiskasvanueas: kasvuhormooni puudulikkusega täiskasvanud patsiente määratletakse kui patsiente, kellel esineb teadaolev hüpotaalamuse-hüpofüüsi patoloogia ja vähemalt ühe hüpofüüsi hormooni (v.a prolaktiini) puudulikkus. Neil patsientidel tuleb teha ühekordne dünaamiline test, et diagnoosida või välistada GHD.

Algus lapsepõlves: patsientidel, kellel on lapsepõlves tekkinud isoleeritud GHD (puuduvad tõendid hüpotaalamuse-hüpofüüsi haiguse või peaaegu kiirituskahjustuse kohta), soovitatakse läbi viia kaks dünaamilist testi, välja arvatud madala insuliinisarnase kasvufaktori-I (IGF-I) kontsentratsiooniga (standardhälbe skoor [SDS] < -2) isikutel, kellel võib kaaluda ühe testi tegemist. Dünaamilise testi lõpp-punkt peab olema rangelt määratletud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Haigust peab diagnoosima ja ravi alustama ning seda jälgima arst, kellel on piisavalt kogemusi GHD-ga patsientide diagnoosimise ning ravimise alal.

Annustamine

Somatropin Biopartners'it tuleb manustada subkutaanselt, kontsentratsioonis 10 mg/ml.

Algannus

Üldjuhul 2 mg kord nädalas, v.a suukaudsel östrogeenravigi olevad naispatsiendid, kellele tuleb manustada 3 mg kord nädalas. Eakamatel ja ülekaalulistel patsientidel võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine.

Sugu	Algannus
Mees	2 mg (6 RÜ)
Naine (ei saa suukaudset östrogeenravi)	2 mg (6 RÜ)
Naine (saab suukaudset östrogeenravi)	3 mg (9 RÜ)

Annuse kohandamine

Esialgu tuleb patsientide IGF-I taset hinnata 3...4-nädalaste intervallidega, kuni IGF-I SDS jääb sihtvahemikku -0,5...+1,5. Analüüsid tuleb võtta 4 päeva pärast eelneva annuse manustamist (4. päeval). Vajalikuks võib osutuda korduv annuse kohandamine, sõltuvalt patsiendi IGF-I vastusest. Erinevate IGF-I tasemete puhul tuleb käituda vastavalt alltoodule.

IGF-I SDS	Mida teha eelneva annusega	Annuse muutmine
IGF-I SDS vähem kui -1	Suurendada	+1,5 mg (naine, kes saab suukaudset östrogeenravi) +1,0 mg (kõik ülejäänud patsiendid)
IGF-I SDS vahemikus -1...+1 ja vähem kui 1 SDS muutus võrreldes ravi algusega	Suurendada	+1,5 mg (naine, kes saab suukaudset östrogeenravi) +1,0 mg (kõik ülejäänud patsiendid)
IGF-I SDS vahemikus -1...+1 ja rohkem kui 1 SDS muutus võrreldes ravi algusega	Säilitada	Mitte muuta
IGF-i SDS vahemikus +1...+2	Säilitada või vähendada, sõltuvalt kliinilisest seisundist	Mitte muuta või -0,5 mg (kõik patsiendid)
IGF-I SDS suurem kui +2	Vähendada	-0,5 mg (kõik patsiendid)

IGF-I = insuliinisarnane kasvufaktor-I, SDS = standardhälbe skoor.

Konverteerimine nõutavast annusest süstemahtu ja viaali tugevuse

Somatropiini annus (mg)	ühe annuse valmistamiseks nõutavad viaalid ja lahusti*	Süstemaht (ml)
1	üks 2-mg viaal muudetud manustamiskõlblikuks 0,4 ml lahustiga	0,1
1,5		0,15
2		0,2

* Iga viaal sisaldab ületäitena somatropiini pulbri lisakogust, mis tagab vajaliku kokkusegatud somatropiiniannuse manustamise (vt lõik 6.6).

Teiste annuste jaoks on saadaval viaalid somatropiini annusega 4 või 7 mg.

Kasutada tuleb minimaalset toimivat annust. Ravi eesmärk on saavutada IGF-I kontsentratsioon vahemikus -0,5...+1,5 SDS vanuse järgi korrigeeritud keskmisest.

Määratud ravieesmärgi saavutamiseks võivad mehed vajada väiksemaid kasvuhormooni annuseid kui naised. Suukaudse östrogeenide manustamise tõttu vajavad naised suuremaid annuseid. Aja jooksul võib tundlikkus kasvuhormoonile suureneeda (väljendub IGF-I muutusena kasvuhormooni annuse kohta), seda eriti meestel. Seetõttu tuleb kasvuhormooni annuse täpsust kontrollida iga 6 kuu järel.

Somatropiini annust tuleb vähendada püsiva turse või raske paresteesia esinemisel, et vältida karpaalkanali sündroomi tekkimist.

Annust võib vähendada astmeliselt, 0,5 mg korraga. Annuse vähendamist nõudvate sümptomite kadumisel võib vastavalt arsti äranägemisele hoida annust langetatud tasemel või tõsta vastavalt ülalkirjeldatud annuse kohandamise skeemile. Kui sümptom pärast annuse tõstmist taastekib, tuleb annus langetada eelnevale madalamale tasemele.

Patsientide erirühmad

Eakad

Somatropiinravi kogemused üle 60-aastaste patsientidega on piiratud. Vanuse suurenedes võib osutuda vajalikuks annust vähendada.

Neeru- või maksakahjustus

Antud hetkel andmed neeru- või maksakahjustusega patsientide kohta puuduvad ja soovitusi annustamise kohta pole võimalik anda.

Lapsed

Lastel puudub Somatropin Biopartners 2 mg asjakohane kasutamine, kui näidustuseks on endogeense kasvuhormooni puudulikkust sekretsioonist tingitud kasvupeetuse pikaajaline ravi. 2...18-aastaste laste ja noorukite ravimisel tuleb kasutada selle ravimpreparaadi 10 mg ja 20 mg viaale.

Manustamisviis

Patsient või hooldaja peavad saama väljaõppe, mis tagab arusaamise manustamisprotseduurist, enne kui neid lubatakse (endale) süstida.

Somatropin Biopartners manustatakse subkutaanselt kord nädalas. Süst tuleb teha vahetult pärast suspensiooni manustamiskõlblikuks muutmist.

Subkutaanne süst tuleb kohalduvuse tagamiseks teha alati ühel ja samal kellaajal ning lipoatroofia vältimiseks tuleb vahetada süstekohta.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Somatropiini ei tohi manustada ühelgi juhul, kui esineb aktiivne kasvaja haigus. Enne kasvuhormooni ravikuuri alustamist peavad intrakraniaalsed kasvaja olema inaktiivsed ja kasvaja vastane ravi peab olema lõpule viidud. Kasvaja aktiveerumise korral tuleb ravi katkestada.
- Somatropiin-ravi ei tohi alustada patsientidel, kes on avatud südame- või kõhuõõneoperatsioonide, hulgitrauma, ägeda hingamispuudulikkuse või sarnaste seisundite järgsete tüsistuste tõttu ägedas kriitilises seisundis.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pahaloomulised kasvaja

Patsiente, kellel on anamneesis pahaloomulised kasvaja, tuleb korrapäraselt kontrollida haiguse edenemise või taastekke suhtes.

Healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon

Tugevate või korduvate peavalude, nägemishäirete, iivelduse ja/või oksendamise korral on soovitatav teha silmapõhjade uuring papillödeemi avastamiseks. Kui papillödeemi esinemine on kinnitust leidnud, tuleb kaaluda healoomulise intrakraniaalse hüpertensiooni diagnoosi ning vajadusel tuleb ravi kasvuhormooniga katkestada. Praegu on liiga vähe andmeid, et anda juhiseid kasvuhormooniga ravi jätkamise kohta patsientidele, kellel intrakraniaalne hüpertensioon on taandunud. Kui kasvuhormooni manustamist alustatakse uuesti, on vajalik patsiendi hoolikas jälgimine intrakraniaalse hüpertensiooni võimalike sümptomite suhtes.

Insuliinitundlikkus

Kuna inimese kasvuhormoon (hGH) võib põhjustada insuliinresistentsust ning hüperglükeemiat, tuleb selle ravimpreparaadiga ravitavaid patsiente jälgida glükoositalumatusesuhtes. Kui somatropiini hakatakse manustama suhkurtõvega patsiendile, võib vajalikuks osutuda diabeedivravi korrigeerimine. Suhkurtõve, glükoositalumatuse või muude diabeedi riskiteguritega patsiente tuleb somatropiinvavi ajal hoolikalt jälgida.

Kilpnäärme funktsioon

Kasvuhormoon suurendab T4 kilpnäärmevälist konversiooni T3-ks, mille tulemuseks võib olla T4 kontsentratsiooni vähenemine ning T3 kontsentratsiooni suurenemine seerumis. Tsentraalse subkliinilise hüpötüreoidismiga patsientidel võib pärast kasvuhormooniga ravi alustamist välja kujuneda hüpötüreoidism. Hüpötüreoidismi puudulik ravi võib takistada optimaalset ravivastust somatropiinile.

Türoksiiniga asendusravi saavatel patsientidel võib välja kujuneda hüpertüreoidism. Seetõttu tuleb kõigil patsientidel hoolikalt jälgida kilpnäärmefunktsiooni.

Neerupealise funktsioon

Ravi kasvuhormooniga võib orgaanilise GHD või idiopaatilise panhüpopituuitarismiga patsientidel soodustada neerupealise puudulikkuse väljakujunemist ja potentsiaalselt letaalselt neerupealise kriisi. Seetõttu on ülioluline hinnata glükokortikoidide lähte- ja stressiannust, mille kohandamine võib vajalikuks osutuda kasvuhormooni ravi algatamisel.

Lapsepõlves alanud GHD-ga täiskasvanud

Noored täiskasvanud patsiendid, kellel on epifüüsid juba sulgunud ja keda on lapsepõlves GHD tõttu ravitud, tuleb enne täiskasvanutele soovitatavate annustega asendusravi alustamist uuesti hinnata GHD esinemise suhtes kasutades täiskasvanud patsientidele mõeldud kriteeriume (vt lõik 4.1).

Muud ettevaatusabinõud

See ravimpreparaat ei ole näidustatud Prader-Willi sündroomist tingitud kasvupeatusega patsientide raviks, välja arvatud juhul, kui patsientidel lisandub veel ka GHD diagnoos. Pärast ravi alustamist kasvuhormooniga on esinenud uneapnoe ja äkksurma juhtumeid Prader-Willi sündroomiga patsientidel, kellel esines üks või mitu alljärgnevat riskitegurit: äge rasvumine, anamneesis ülemiste hingamisteede obstruktsioon või uneapnoe või tundmatu hingamisteede infektsioon.

Pärast juhuslikku lihasesse süstimist võib tekkida hüpoglükeemia.

Antikehad

Mõnedel patsientidel võivad selle ravimpreparaadi vastu välja kujuneda antikehad. Somatropin Biopartners on põhjustanud antikehade teket u 4% täiskasvanud patsientidest. Nende antikehade sidumisvõime on väike ja kliinilisi muutusi seoses nende tekkega ei ole täheldatud.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Intensiivne glükokortikoidravi võib pärssida hGH toimet. Samaaegset glükokortikoidravi saavate patsientide annused tuleb hoolikalt kohandada.

Kasvuhormoon suurendab türoksiini (T4) kilpnäärmevälist konversiooni trijoodtüroniiniks (T3) ja võib seega ilmsiks tuua algava hüpotüreoidismi. Seetõttu võib vajalikuks osutuda türoksiini asendusravi alustamine või kohandamine.

Kasvuhormoon pidurdab kortisooni konversiooni kortisooliks ja võib seega ilmsiks tuua eelnevalt tuvastamata tsentraalse hüpoadrenalismi või tühistada glükokortikoidide madalate asendusannuste mõju.

Östrogeenravi saavad naised võivad ravieesmärgi saavutamiseks vajada suuremat somatropiini annust, vt lõik 4.2.

Suhkurtõve tõttu insuliinravi saavaid patsiente tuleb somatropiinravi aja hoolikalt jälgida. Kuna hGH võib esile kutsuda insuliiniresistentsuse, võib vajalikuks osutuda insuliiniannuse kohandamine.

Somatropiini manustamine võib suurendada tsütokroom P450 isoensüümide kaudu metaboliseeruvate ainete kliirensit. Suureneda võib tsütokroom P450 3A4 kaudu metaboliseeruvate ainete (nt suguhormoonid, kortikosteroidid, krambivastased ravimid ja tsüklosporiin) kliirens, mille tulemusena väheneb nende sisaldus plasmas. Selle kliiniline tähtsus on teadmata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Somatropin Biopartners'it ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Selle ravimpreparaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Väga piiratud andmed kokkupuutest teiste somatropiini preparaatidega raseduse alguses ei näidanud kahjulikku mõju rasedusele. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Normaalse raseduse ajal langeb ajuripatsis toodetava kasvuhormooni tase märkimisväärselt pärast 20. gestatsiooninädalat ning 30. nädalaks asendub see peaaegu täielikult platsentaarse kasvuhormooniga. Seda silmas pidades ei ole tõenäoline, et kasvuhormooni puudulikkusega naistel on somatropiini asendusravi jätkamine raseduse kolmandal trimestril vajalik. Somatropin Biopartners'it ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Kliinilisi uuringuid Somatropin Biopartners'it sisaldavate ravimitega ei ole imetavatel naistel läbi viidud. Ei ole teada, kas somatropiin või selle metaboliidid erituvad rinnapiima, aga somatropiini imendumine intaktse valguna imiku seedetraktist on äärmiselt ebatõenäoline. Selle ravimpreparaadi manustamisel imetavatele naistele tuleb olla ettevaatlik.

Fertiilsus

Loomkatsed teiste somatropiini preparaatidega on näidanud kahjulikku toimet, kuid olemasolevad mittekliinilised andmed ei ole inimestel kasutamise kohta kindlate järelduste tegemiseks piisavad (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Somatropiinil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes osales ligikaudu 530 Somatropin Biopartners'iga ravitud patsienti. Kõrvaltoimete ilmnemisel olid need enamasti mööduvad ning raskusastmelt kerged või mõõdukad. Somatropin Biopartners'i ohutusprofiil kattub suures osas kord päevas manustatava kasvuhormoonravi üldtuntud ohutusprofiiliga. Kõige sagedamini on teatatud kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid, perifeerne turse, peavalu, müalgia, artralgia, paresteesia, hüpotüreoidism ja vaba türoksiini hulga langus.

Kõrvaltoimete loend tabeli kujul

Somatropin Biopartners'iga läbi viidud 6-kuuses kontrollitud kliinilises uuringus ja 6-kuuses jätku-uuringus osalenud 151-l täiskasvanud patsiendil, kellel oli kas täiskasvanuna või lapsepõlves alanud GHD, teatati alljärgnevatest kõrvaltoimetest. Täiendavad teated, mis tuginevad igapäevase kasvuhormoonravi kohta avaldatud andmetele, on märgitud tärniga. Alltoodud kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: 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).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: herpes simplex

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Sage: kasvaja progresseerumine (1 kasvaja progresseerumise juhtum naispatsiendil, kellel oli anamneesis neurofibromatoos ja kiiritusravi), nahanäsad, healoomuline ajuripatsi kasvaja

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: vere valgeliblede hulga langus või tõus, glükosüleeritud hemoglobiini tõus, hemoglobiini langus

Immuunsüsteemi häired

Sage: kasvuhormoonivastaste antikehade teke

Endokriinsüsteemi häired

Sage: neerupealise puudulikkus, vaba türoksiini hulga langus, vaba trijoodtüroniini hulga langus, vere TSH tõus, hüpotüreoidism*

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: kerge hüperglükeemia*

Sage: tühjakoõhu glükoosi häired; hüperlipideemia; insuliini, kolesterooli sisalduse tõus veres, naatriumi sisalduse langus, triglütseriidide ja glükoosi sisalduse tõus veres, HDL sisalduse tõus või langus, LDL tõus

Teadmata: insuliiniresistentsus*

Psühhiaatrilised häired

Sage: unetus

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu

Sage: paresteesia, hüpoesteesia, karpaalkanali sündroom, peeringlus, unisus

Harv: healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon*

Silma kahjustused

Sage: konjunktiviit, nägemisteravuse vähenemine

Kõrva ja labürindi kahjustused

Sage: vertiigo

Südame häired

Sage: tahhükardia, südame rütmihäired

Vaskulaarsed häired

Sage: hüpertensioon, vererõhu tõus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: ninaverejooks

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus

Maksa ja sapiteede häired

Sage: hüperbilirubineemia, koletsüstiit, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: näoturse, akne, allergiline dermatiit, hüperhidroos, urtikaaria, lööve

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: seljavalu, valu jäsemetes, artralgia, õlavalu, lihas-skeleti jäikus, luuvalu, lihasnõrkus, raskustunne, tendoniit, liigeste paistetus, artriit, lihas-skeleti valu, müalgia*

Neerude ja kuseteede häired

Sage: hematuuria, vere kusihappesisalduse tõus, vere kreatiniinisalduse tõus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage: nibuvalu

Aeg-ajalt: günekomastia*

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: perifeerne turse, turse (paikne ja generaliseerunud)*

Sage: väsimus, valu, astenia, näoturse, paikne turse, turse, janu, halb enesetunne, valu rindkeres, kehakaalu tõus, valu süstekohas

Uuringud

Sage: vere fosforisisalduse tõus, IGF sisalduse tõus või langus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immunogeensus

Mõnedel patsientidel võivad rhGH vastu välja kujuneda antikehad. Somatropin Biopartners on põhjustanud antikehade teket ligikaudu 4% täiskasvanud patsientidest. Nende antikehade sidumisvõime on väike ja kliinilisi muutusi seoses nende tekkega ei ole täheldatud.

Aeg-ajalt leiti selle ravimpreparaadiga ravitud patsientidel anti- peremeesraku valkude (anti-S. *Cerevisiae*) antikehi, mille hulk sarnanes normaalsel ravimata inimestel leitud. Selliste madala seondumisvõimega antikehade teke ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline.

Pahaloomulised kasvaja/tuumorid

Ajalises seoses somatropiinraviga on teatatud paha- ja healoomuliste kasvaja taastekke juhtumitest ning *de novo* ja sekundaarsetest kasvajatest

Lapsed

Somatropin Biopartners'i ohutusprofiil on nii lastel kui täiskasvanutel sarnane, v.a süstekoha reaktsioonid ja rhGH-vastaste antikehade moodustumine, mida esines lastel täiskasvanutest sagedamini.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Äge üleannustamine võib põhjustada esialgu hüpoglükeemiat ja seejärel hüperglükeemiat. Toimeaine prolongeeritud vabastamise tõttu võib kasvuhormooni maksimaalset kontsentratsiooni oodata umbes 15 tundi pärast süsti, vt lõik 5.2. Pikaajaline üleannustamine võib põhjustada gigantismi ja/või akromegaalia nähte ja sümptomeid, mis on iseloomulikud hGH üleproduksiooni korral.

Ravi on sümptomaatiline ja toetav. Somatropiini üleannustamise vastu antidooti ei ole. Üleannustamisjärgselt on soovitatav jälgida kilpnäärmefunktsiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hüpofüüsi ja hüpotaalamuse hormoonid ning analoogid, somatropiin ja somatropiini agonistid, ATC-kood: H01AC01

Selles ravimpreparaadis sisalduv somatropiin on DNA rekombinanttehnoogiaga saadud polüpeptiidhormoon. Sellel on 191 aminohappejääki ja molekulmass on 22 125 daltonit. Toimeaine aminohappejärjestus on identne hüpofüüsi pärineva hGH omaga. Ravimis sisalduvat somatropiini sünteesitakse pärmirakkudes (*Saccharomyces cerevisiae*).

Toimemehhanism

Somatropiini bioloogilised toimed on võrdväärsed hüpofüüsis pärineva hGH toimetega.

Somatropiin soodustab tsellulaarsete valkude sünteesi ja lämmastiku retentsiooni. Somatropiini kõige tähtsam toime lastel on pikkade luude kasvuplaatide stimuleerimine.

Farmakodünaamilised toimed

Somatropiin stimuleerib lipiidide metabolismi, suurendab rasvhapete ja kõrge tihedusega lipoproteiin-(HDL)-kolesterooli sisaldust ning vähendab üldkolesterooli sisaldust plasmas.

Somatropiinravigil on kasulik toime organismi koostisele GHD-ga patsientidel seetõttu, et keha rasvavarud vähenevad ja lihasmass suureneb. Pikaajaline ravi kasvuhormooni puudulikkusega patsientidel suurendab luu mineraalset tihedust.

Somatropiin võib põhjustada insuliiniresistentsust. Suurtes annustes võib somatropiin häirida glükoositaluvust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Efektiivsust ja ohutust GHD-ga täiskasvanud patsientidel on hinnatud topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga paralleelrühmadega mitmekeskuselises III faasi uuringus. See keskne III faasi uuring kestis 6 kuud ja sellesse kaasati 151 täiskasvanud, lapsepõlves või täiskasvanueas alanud GHD-ga patsienti. Pärast 6 kuud kestnud iganädalast ravi Somatropin Biopartners'iga täheldati statistiliselt märkimisväärt rasvamassi vähenemist 1,6 kg võrra Somatropin Biopartners'i rühmas võrreldes platseebo rühmaga. Sarnaseid paranemismärke täheldati ka teisese tulemusnäitaja puhul, milleks olid lihasmassi suurenemine ning seerumi IGF-I ja IGF-I SDS sisalduse tõus. Toime säilis kogu 6-kuulise järelkontrolli kestel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast korduvat iganädalast subkutaanset toimeainet prolongeeritult vabastava somatropiini 4,4 mg manustamist GHD-ga täiskasvanutele olid hGH plasma C_{max} ja t_{max} vastavalt u 4,5 ng/ml ja 15 h. Lõplik poolväärtusaeg täiskasvanutel oli u 16,8 h, mis eeldatavasti kajastab aeglast imendumist süstekohast.

Pärast Somatropin Biopartners'i manustamist oli t_{max} hilisem ja poolväärtusaeg pikem kui pärast viivitamatult toimeainet vabastava ravimi manustamist kord päevas samadele isikutele, mis kajastab hGH aeglasemat ja pikaajalisemat vabanemist Somatropin Biopartners'i süstekohast.

Jaotumine

Selle ravimpreparaadi mitme annuse manustamise järgselt ei ole hGH akumulatsiooni täheldatud.

Biotransformatsioon ja eritumine

HGH ainevahetus hõlmab klassikalist valkude katabolismi nii maksas kui neerudes.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised farmakokineetilised ja farmakodünaamilised uuringud koertel ja noortel ahvidel näitasid, et Somatropin Biopartners vabastas rekombinantset hGH prolongeeritult ning tõstis seerumi IGF-I-d kuni 5...6 päevaks.

Korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Selle ravimpreparaadiga läbi viidud loomuuuringutest ei piisa võimaliku reproduktsioonitoksilisuse täielikuks hindamiseks. Teiste somatropiini preparaatidega läbi viidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei leitud tõendeid kõrvaltoimete suurenenud riskist embrüole või lootele. Inimestel kasutatavaid terapeutilisi annuseid ületavate annuste puhul esines kahjulikku toimet isaste ja emaste rottide ja isaste koerte paljunemisvõimele, seda tõenäoliselt häirete tõttu hormonaalses regulatsioonis. Küülikutel ja ahvidel kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Pikaajalisi kartsinogeensusuuringuid Somatropin Biopartners'iga ei ole teostatud. Spetsiifiliselt loomade taluvusele suunatud uuringuid, kus hinnatakse subkutaanset manustamist, ei ole teostatud, kuid korduvtoksilisuse uuringute andmed näitavad, et süstekohtadel esines paistetust ja põletikulisi infiltraate.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

naatriumhüaluronaat

muna fosfolipiidid

naatriumdivesinikfosfaat, veevaba

dinaatriumfosfaat, veevaba.

Lahusti:

keskmise ahelaga triglütseriidid.

6.2. Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Manustamiskõlblikuks muutmisel: mikrobioloogilisest seisukohast tuleb lahus kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Ravimpreparaadi säilitamistingimused pärast manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber: Klaasviaal (tüüp I), suletud punnkorgi (butüülkummist) ning kollase eemaldatava, alumiinium-plastikust kattega.

Lahusti: Klaasviaal (tüüp I), suletud punnkorgi (butüülkummist) ning alumiinium-plastikust kattega.

Ühest pulbriga viaalist saadakse 2 mg somatropiini, iga viaal lahustiga sisaldab 1,5 ml vedelikku.

Pakendi suurus: 4 viaali pulbriga ja 4 viaali lahustiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamiskõlblikuks muutmine

Somatropin Biopartners 2 mg tuleb muuta manustamiskõlblikuks 0,4 ml lahustiga.

Suspensioon peab olema ühtlane ja valge.

Viaal sisaldab somatropiini pulbri liiga, mis tagab kuni 2 mg (0,2 ml suspensiooni) manustamiskõlblikuks muudetud somatropiiniannuse kättesaadavuse.

Iga viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ettevalmistatud suspensiooni steriilsuse tagamiseks tuleb manustamiskõlblikuks muutmisel ja lahjendamisel rakendada aseptilisi meetmeid. Lahustiviaal tuleb soojendada toatemperatuurini ning pulbriviaali tuleb koputada ja raputada veendumaks, et pulber ei kinnitu viaali seintele. Pärast katete eemaldamist mõlemalt viaalilt tuleb kummikorgid puhastada alkoholis niisutatud vatiga. Lahusti viaalist väljatõmbamiseks tuleb kasutada 1 ml gradueeritud süstalt, millel on 19 G või suurema läbimõõduga nõel. Süstlasse tuleb tõmmata vajaliku süstelahusti hulga võrdses koguses õhku, mis tuleb lahustiviaali süstida; see lihtsustab lahusti süstlasse tõmbamist. Viaal koos sisestatud süstlaga tuleb põhjaga ülespoole pöörata nii, et nõel jääb lahustisse. Õhumullide eemaldamiseks tuleb õrnalt süstlale koputada. Kolbi tuleb õrnalt ülespoole suruda, kuni kõik mullid on süstlast ja nõelast eemaldatud. Süstlasse tuleb tõmmata õiges koguses süstelahustit (vt ülaltoodud tabel) ning seejärel nõel viaalist välja tõmmata. Allesjäänud lahustit ei tohi kasutada teise preparaadi valmistamiseks.

Kogu süstlas olev vedelik tuleb süstida pulbriviaali, hoides nõela vastu viaali siseseina. Viaali tuleb hoolikalt loksutada, kuni selle sisu on täielikult lahustunud; samas tuleb vältida kummikorgi vastu puutumist. Segamiseks kulub tavaliselt 60 sekundit, mõnikord kuni 90 sekundit. Loksutamine tuleb lõpetada alles siis, kui suspensioon on ühtlane, valge ja kogu viaali põhjas olev pulber on lahustatud. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim viivitamatult ära kasutada, enne kui suspensioon sadestub. Kui ravimit kohe ei kasutata, tuleb suspensiooni vahetult enne süstimist uuesti manustamiskõlblikuks muuta. Vajalik kogus ravimit tuleb tõmmata steriilsesse süstlasse, kasutades selleks 26 G nõela: viaal koos sisestatud süstlaga tuleb pöörata põhjaga ülespoole ning nõelaots peab ulatuma suspensiooni, mis tuleb aeglaselt süstlasse tõmmata. Väikeste õhumullide eemaldamiseks tuleb õrnalt süstlale koputada. Pulber peab enne manustamist olema ühtlaselt suspendeeritud. Süstalt tuleb hoida nõelaga ülespoole ning õrnalt kolvile vajutada, kuni nõela tippu tekib väike tilk. Süstekoht tuleb puhastada alkoholis niisutatud vatiga ning suspensioon tuleb ära süstida 5 sekundi jooksul.

Üksikasjalik teave selle ravimpreparaadi manustamise kohta on toodud patsiendi infolehe 3. jaotises.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Saksamaa
Tel: +49 (0) 7121 948 7756
Faks: +49 (0) 7121 346 255
e-post: info@biopartners.de

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/849/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. august 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Somatropin Biopartners 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ühest viaalist saadakse 4 mg somatropiini* (vastab 12 RÜ-le).

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 0,4 ml suspensiooni 4 mg somatropiini (10 mg/ml).

*toodetud *Saccharomyces cerevisiae* rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti.

Valge või peaaegu valge pulber. Lahusti on õline läbipaistev vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Somatropiin Biopartners on näidustatud endogeense kasvuhormooni asendusraviks täiskasvanutel, kellel kasvuhormooni puudulikkus (GHD) on tekkinud lapsepõlves või täiskasvanueas.

Algus täiskasvanueas: kasvuhormooni puudulikkusega täiskasvanud patsiente määratletakse kui patsiente, kellel esineb teadaolev hüpotaalamuse-hüpofüüsi patoloogia ja vähemalt ühe hüpofüüsi hormooni (v.a prolaktiini) puudulikkus. Neil patsientidel tuleb teha ühekordne dünaamiline test, et diagnoosida või välistada GHD.

Algus lapsepõlves: patsientidel, kellel on lapsepõlves tekkinud isoleeritud GHD (puuduvad tõendid hüpotaalamuse-hüpofüüsi haiguse või peaaegu kiirituskahjustuse kohta), soovitatakse läbi viia kaks dünaamilist testi, välja arvatud madala insuliinisarnase kasvufaktori-I (IGF-I) kontsentratsiooniga (standardhälbe skoor [SDS] < -2) isikutel, kellel võib kaaluda ühe testi tegemist. Dünaamilise testi lõpp-punkt peab olema rangelt määratletud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Haigust peab diagnoosima ja ravi alustama ning seda jälgima arst, kellel on piisavalt kogemusi GHD-ga patsientide diagnoosimise ning ravimise alal.

Annustamine

Somatropin Biopartners'it tuleb manustada subkutaanselt, kontsentratsioonis 10 mg/ml.

Algannus

Üldjuhul 2 mg kord nädalas, v.a suukaudset östrogeenravit olevad naispatsiendid, kellele tuleb manustada 3 mg kord nädalas. Eakamatel ja ülekaalulistel patsientidel võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine.

Sugu	Algannus
Mees	2 mg (6 RÜ)
Naine (ei saa suukaudset östrogeenravit)	2 mg (6 RÜ)
Naine (saab suukaudset östrogeenravit)	3 mg (9 RÜ)

Annuse kohandamine

Esialgu tuleb patsientide IGF-I taset hinnata 3...4-nädalaste intervallidega, kuni IGF-I SDS jääb sihtvahemikku -0,5...+1,5. Analüüsid tuleb võtta 4 päeva pärast eelneva annuse manustamist (4. päeval). Vajalikuks võib osutuda korduv annuse kohandamine, sõltuvalt patsiendi IGF-I vastusest. Erinevate IGF-I tasemete puhul tuleb käituda vastavalt alltoodule.

IGF-I SDS	Mida teha eelneva annusega	Annuse muutmine
IGF-I SDS vähem kui -1	Suurendada	+1,5 mg (naine, kes saab suukaudset östrogeenravit) +1,0 mg (kõik ülejäänud patsiendid)
IGF-I SDS vahemikus -1...+1 ja vähem kui 1 SDS muutus võrreldes ravi algusega	Suurendada	+1,5 mg (naine, kes saab suukaudset östrogeenravit) +1,0 mg (kõik ülejäänud patsiendid)
IGF-I SDS vahemikus -1...+1 ja rohkem kui 1 SDS muutus võrreldes ravi algusega	Säilitada	Mitte muuta
IGF-i SDS vahemikus +1...+2	Säilitada või vähendada, sõltuvalt kliinilisest seisundist	Mitte muuta või -0,5 mg (kõik patsiendid)
IGF-I SDS suurem kui +2	Vähendada	-0,5 mg (kõik patsiendid)

IGF-I = insuliinisarnane kasvufaktor-I, SDS = standardhälbe skoor.

Konverteerimine nõutavast annusest süstemahtu ja viaali tugevuseni

Somatropiini annus (mg)	ühe annuse valmistamiseks nõutavad viaalid ja lahusti*	Süstemaht (ml)
2,5	üks 4-mg viaal muudetud manustamiskõlblikuks 0,6 ml lahustiga	0,25
3		0,3
3,5		0,35
4		0,4

* Iga viaal sisaldab ületäitena somatropiini pulbri lisakogust, mis tagab vajaliku kokkusegatud somatropiiniannuse manustamise (vt lõik 6.6).

Teiste annuste jaoks on saadaval viaalid somatropiini annusega 2 või 7 mg.

Kasutada tuleb minimaalset toimivat annust. Ravi eesmärk on saavutada IGF-I kontsentratsioon vahemikus -0,5...+1,5 SDS vanuse järgi korrigeeritud keskmisest.

Määratud ravieesmärgi saavutamiseks võivad mehed vajada väiksemaid kasvuhormooni annuseid kui naised. Suukaudse östrogeenide manustamise tõttu vajavad naised suuremaid annuseid. Aja jooksul võib tundlikkus kasvuhormoonile suurened (väljendub IGF-I muutusena kasvuhormooni annuse kohta), seda eriti meestel. Seetõttu tuleb kasvuhormooni annuse täpsust kontrollida iga 6 kuu järel.

Somatropiini annust tuleb vähendada püsiva turse või raske paresteesia esinemisel, et vältida karpaalkanali sündroomi tekkimist.

Annust võib vähendada astmeliselt, 0,5 mg korraga. Annuse vähendamist nõudvate sümptomite kadumisel võib vastavalt arsti äranägemisele hoida annust langetatud tasemel või tõsta vastavalt ülalkirjeldatud annuse kohandamise skeemile. Kui sümptom pärast annuse tõstmist taastekib, tuleb annus langetada eelnevale madalamale tasemele.

Patsientide erirühmad

Eakad

Somatropiinravi kogemused üle 60-aastaste patsientidega on piiratud. Vanuse suurenedes võib osutuda vajalikuks annust vähendada.

Neeru- või maksakahjustus

Antud hetkel andmed neeru- või maksakahjustusega patsientide kohta puuduvad ja soovitusi annustamise kohta pole võimalik anda.

Lapsed

Lastel puudub Somatropin Biopartners 4 mg asjakohane kasutamine, kui näidustuseks on endogeense kasvuhormooni puudulikkust sekretsioonist tingitud kasvupeetuse pikaajaline ravi. 2...18-aastaste laste ja noorukite ravimisel tuleb kasutada selle ravimpreparaadi 10 mg ja 20 mg viaale.

Manustamisviis

Patsient või hooldaja peavad saama väljaõppe, mis tagab arusaamise manustamisprotseduurist, enne kui neid lubatakse (endale) süstida.

Somatropin Biopartners manustatakse subkutaanselt kord nädalas. Süst tuleb teha vahetult pärast suspensiooni manustamiskõlblikuks muutmist.

Subkutaanne süst tuleb kohalduvuse tagamiseks teha alati ühel ja samal kellaajal ning lipoatroofia vältimiseks tuleb vahetada süstekohta.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Somatropiini ei tohi manustada ühelgi juhul, kui esineb aktiivne kasvajaoline haigus. Enne kasvuhormooni ravikuuri alustamist peavad intrakraniaalsed kasvavad olema inaktiivsed ja kasvavastane ravi peab olema lõpule viidud. Kasvaja aktiveerumise korral tuleb ravi katkestada.
- Somatropiin-ravi ei tohi alustada patsientidel, kes on avatud südame- või kõhuõõneoperatsioonide, hulgitrauma, ägeda hingamispuudulikkuse või sarnaste seisundite järgsete tüsistuste tõttu ägedas kriitilises seisundis.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pahaloomulised kasvaja

Patsiente, kellel on anamneesis pahaloomulised kasvaja, tuleb korrapäraselt kontrollida haiguse edenemise või taastekke suhtes.

Healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon

Tugevate või korduvate peavalude, nägemishäirete, iivelduse ja/või oksendamise korral on soovitatav teha silmapõhjade uuring papillödeemi avastamiseks. Kui papillödeemi esinemine on kinnitust leidnud, tuleb kaaluda healoomulise intrakraniaalse hüpertensiooni diagnoosi ning vajadusel tuleb ravi kasvuhormooniga katkestada. Praegu on liiga vähe andmeid, et anda juhiseid kasvuhormooniga ravi jätkamise kohta patsientidele, kellel intrakraniaalne hüpertensioon on taandunud. Kui kasvuhormooni manustamist alustatakse uuesti, on vajalik patsiendi hoolikas jälgimine intrakraniaalse hüpertensiooni võimalike sümptomite suhtes.

Insuliinitundlikkus

Kuna inimese kasvuhormoon (hGH) võib põhjustada insuliinresistentsust ning hüperglükeemiat, tuleb selle ravimpreparaadiga ravitavaid patsiente jälgida glükoositalumatus suhtes. Kui somatropiini hakatakse manustama suhkurtõvega patsiendile, võib vajalikuks osutuda diabeediravi korrigeerimine. Suhkurtõve, glükoositalumatuse või muude diabeedi riskiteguritega patsiente tuleb somatropiini ravi ajal hoolikalt jälgida.

Kilpnäärme funktsioon

Kasvuhormoon suurendab T4 kilpnäärmevählist konversiooni T3-ks, mille tulemuseks võib olla T4 kontsentratsiooni vähenemine ning T3 kontsentratsiooni suurenemine seerumis. Tsentraalse subkliinilise hüpötüreoidismiga patsientidel võib pärast kasvuhormooniga ravi alustamist välja kujuneda hüpötüreoidism. Hüpötüreoidismi puudulik ravi võib takistada optimaalset ravivastust somatropiini suhtes.

Türoksiiniga asendusravi saavatel patsientidel võib välja kujuneda hüpertüreoidism. Seetõttu tuleb kõigil patsientidel hoolikalt jälgida kilpnäärme funktsiooni.

Neerupealise funktsioon

Ravi kasvuhormooniga võib orgaanilise GHD või idiopaatilise panhüpopituitarismiga patsientidel soodustada neerupealise puudulikkuse väljakujunemist ja potentsiaalselt letaalselt neerupealise kriisi. Seetõttu on ülioluline hinnata glükokortikoidide lähte- ja stressiannust, mille kohandamine võib vajalikuks osutuda kasvuhormooni ravi algatamisel.

Lapsepõlves alanud GHD-ga täiskasvanud

Noored täiskasvanud patsiendid, kellel on epifüüsid juba sulgunud ja keda on lapsepõlves GHD tõttu ravitud, tuleb enne täiskasvanutele soovitatavate annustega asendusravi alustamist uuesti hinnata GHD esinemise suhtes kasutades täiskasvanud patsientidele mõeldud kriteeriume (vt lõik 4.1).

Muud ettevaatusabinõud

See ravimpreparaat ei ole näidustatud Prader-Willi sündroomist tingitud kasvupeetusega patsientide raviks, välja arvatud juhul, kui patsientidel lisandub veel ka GHD diagnoos. Pärast ravi alustamist kasvuhormooniga on esinenud uneapnoe ja äkksurma juhtumeid Prader-Willi sündroomiga

patsientidel, kellel esines üks või mitu alljärgnevat riskitegurit: äge rasvumine, anamneesis ülemiste hingamisteede obstruktsioon või uneapnoe või tundmatu hingamisteede infektsioon.

Pärast juhuslikku lihasesse süstimist võib tekkida hüpoglükeemia.

Antikehad

Mõnedel patsientidel võivad selle ravimpreparaadi vastu välja kujuneda antikehad. Somatropin Biopartners on põhjustanud antikehade teket u 4% täiskasvanud patsientidest. Nende antikehade sidumisvõime on väike ja kliinilisi muutusi seoses nende tekkega ei ole täheldatud.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Intensiivne glükokortikoidravi võib pärssida hGH toimet. Samaaegset glükokortikoidravi saavate patsientide annused tuleb hoolikalt kohandada.

Kasvuhormoon suurendab türoksiini (T4) kilpnäärmevälist konversiooni trijoodtüroniini (T3) ja võib seega ilmsiks tuua algava hüpotüreoidismi. Seetõttu võib vajalikuks osutuda türoksiini asendusravi alustamine või kohandamine.

Kasvuhormoon pidurdab kortisooni konversiooni kortisooliks ja võib seega ilmsiks tuua eelnevalt tuvastamata tsentraalse hüpoadrenalismi või tühistada glükokortikoidide madalate asendusannuste mõju.

Östrogeenravi saavad naised võivad ravieesmärgi saavutamiseks vajada suuremat somatropiini annust, vt lõik 4.2.

Suhkurtõve tõttu insuliinravi saavaid patsiente tuleb somatropiinravi aja hoolikalt jälgida. Kuna hGH võib esile kutsuda insuliiniresistentsuse, võib vajalikuks osutuda insuliiniannuse kohandamine.

Somatropiini manustamine võib suurendada tsütokroom P450 isoensüümide kaudu metaboliseeruvate ainete kliirensit. Suureneda võib tsütokroom P450 3A4 kaudu metaboliseeruvate ainete (nt suguhormoonid, kortikosteroidid, krambivastased ravimid ja tsüklosporiin) kliirens, mille tulemusena väheneb nende sisaldus plasmas. Selle kliiniline tähtsus on teadmata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Somatropin Biopartners'it ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Selle ravimpreparaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Väga piiratud andmed kokkupuutest teiste somatropiini preparaatidega raseduse alguses ei näidanud kahjulikku mõju rasedusele. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Normaalse raseduse ajal langeb ajuripatsis toodetava kasvuhormooni tase märkimisväärselt pärast 20. gestatsiooninädalat ning 30. nädalaks asendub see peaaegu täielikult platsentaarse kasvuhormooniga. Seda silmas pidades ei ole tõenäoline, et kasvuhormooni puudulikkusega naistel on somatropiini asendusravi jätkamine raseduse kolmandal trimestril vajalik. Somatropin Biopartners'it ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Kliinilisi uuringuid Somatropin Biopartners'it sisaldavate ravimitega ei ole imetavatel naistel läbi viidud. Ei ole teada, kas somatropiin või selle metaboliidid erituvad rinnapiima, aga somatropiini imendumine intaktse valguna imiku seedetraktist on äärmiselt ebatõenäoline. Selle ravimpreparaadi manustamisel imetavatele naistele tuleb olla ettevaatlik.

Fertiilsus

Loomkatsed teiste somatropiini preparaatidega on näidanud kahjulikku toimet, kuid olemasolevad mittekliinilised andmed ei ole inimestel kasutamise kohta kindlate järelduste tegemiseks piisavad (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Somatropiinil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes osales ligikaudu 530 Somatropin Biopartners'iga ravitud patsienti. Kõrvaltoimete ilmnemisel olid need enamasti mööduvad ning raskusastmelt kerged või mõõdukad. Somatropin Biopartners'i ohutusprofiil kattub suures osas kord päevas manustatava kasvuhormoonravi üldtuntud ohutusprofiiliga. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid, perifeerne turse, peavalu, müalgia, aralgia, paresteesia, hüpötüreoidism ja vaba türoksiini hulga langus.

Kõrvaltoimete loend tabeli kujul

Somatropin Biopartners'iga läbi viidud 6-kuuses kontrollitud kliinilises uuringus ja 6-kuuses jätku-uuringus osalenud 151-l täiskasvanud patsiendil, kellel oli kas täiskasvanuna või lapsepõlves alanud GHD, teatati alljärgnevatest kõrvaltoimetest. Täiendavad teated, mis tuginevad igapäevase kasvuhormoonravi kohta avaldatud andmetele, on märgitud tärniga.

Alltoodud kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: 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).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: herpes simplex

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Sage: kasvaja progresseerumine (1 kasvaja progresseerumise juhtum naispatsiendil, kellel oli anamneesis neurofibromatoos ja kiiritusravi), nahanäsad, healoomuline ajuripatsi kasvaja

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: vere valgeliblede hulga langus või tõus, glükosüleeritud hemoglobiini tõus, hemoglobiini langus

Immuunsüsteemi häired

Sage: kasvuhormoonivastaste antikehade teke

Endokriinsüsteemi häired

Sage: neerupealise puudulikkus, vaba türoksiini hulga langus, vaba trijoodtüroniini hulga langus, vere TSH tõus, hüpötüreoidism*

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: kerge hüperglükeemia*

Sage: tühjakoõhu glükoosi häired; hüperlipideemia; insuliini, kolesterooli sisalduse tõus veres, naatriumi sisalduse langus, triglütseriidide ja glükoosi sisalduse tõus veres, HDL sisalduse tõus või langus, LDL tõus

Teadmata: insuliiniresistentsus*

Psühhiaatrilised häired

Sage: unetus

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu

Sage: paresteesia, hüpoesteesia, karpaalkanali sündroom, peeringlus, unisus

Harv: healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon*

Silma kahjustused

Sage: konjunktiviit, nägemisteravuse vähenemine

Kõrva ja labürindi kahjustused

Sage: vertiigo

Südame häired

Sage: tahhükardia, südame rütmihäired

Vaskulaarsed häired

Sage: hüpertensioon

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: ninaverejooks

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus

Maksa ja sapiteede häired

Sage: hüperbilirubineemia, koletsüstiit, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: näoturse, akne, allergiline dermatiit, hüperhidroos, urtikaaria, lööve

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: seljavalu, valu jäsemetes, artralgia, õlavalu, lihas-skeleti jäikus, luuvalu, lihasnõrkus, raskustunne, tendoniit, liigeste paistetus, artriit, lihas-skeleti valu, müalgia*

Neerude ja kuseteede häired

Sage: hematuuria, vere kusihappesisalduse tõus, vere kreatiniinisalduse tõus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage: nibuvalu

Aeg-ajalt: günekomastia*

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: perifeerne turse, turse (paikne ja generaliseerunud)*

Sage: väsimus, valu, astenia, näoturse, paikne turse, turse, janu, halb enesetunne, valu rindkeres, kehakaalu tõus, valu süstekohas

Uuringud

Sage: vere fosforisisalduse tõus, IGF sisalduse tõus või langus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immunogeensus

Mõnedel patsientidel võivad rhGH vastu välja kujuneda antikehad. Somatropin Biopartners on põhjustanud antikehade teket ligikaudu 4% täiskasvanud patsientidest. Nende antikehade sidumisvõime on väike ja kliinilisi muutusi seoses nende tekkega ei ole täheldatud.

Aeg-ajalt leiti selle ravimpreparaadiga ravitud patsientidel anti- peremeesraku valkude (anti-S. *Cerevisiae*) antikehi, mille hulk sarnanes normaalsel ravimata inimestel leitud. Selliste madala seondumisvõimega antikehade teke ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline.

Pahaloomulised kasvaja/tuumorid

Ajalises seoses somatropiinraviga on teatatud paha- ja healoomuliste kasvajate taastekke juhtumitest ning *de novo* ja sekundaarsetest kasvajatest

Lapsed

Somatropin Biopartners'i ohutusprofiil on nii lastel kui täiskasvanutel sarnane, v.a süstekoha reaktsioonid ja rhGH-vastaste antikehade moodustumine, mida esines lastel täiskasvanutest sagedamini.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Äge üleannustamine võib põhjustada esialgu hüpoglükeemiat ja seejärel hüperglükeemiat. Toimeaine prolongeeritud vabastamise tõttu võib kasvuhormooni maksimaalset kontsentratsiooni oodata umbes 15 tundi pärast süsti, vt lõik 5.2. Pikaajaline üleannustamine võib põhjustada gigantismi ja/või akromegaalia nähte ja sümptomeid, mis on iseloomulikud hGH üleproduktiooni korral.

Ravi on sümptomaatiline ja toetav. Somatropiini üleannustamise vastu antidooti ei ole. Üleannustamisjärgselt on soovitatav jälgida kilpnäärmefunktsiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hüpofüüsi ja hüpotaalamuse hormoonid ning analoogid, somatropiin ja somatropiini agonistid, ATC-kood: H01AC01

Selles ravimpreparaadis sisalduv somatropiin on DNA rekombinanttehnoogiaga saadud polüpeptiidhormoon. Sellel on 191 aminohappejääki ja molekulmass on 22 125 daltonit. Toimeaine aminohappejärjestus on identne hüpofüüsist pärineva hGH omaga. Ravimis sisalduvat somatropiini sünteesitakse pärmirakkudes (*Saccharomyces cerevisiae*).

Toimemehhanism

Somatropiini bioloogilised toimed on võrdväärsed hüpofüüsisist pärineva hGH toimetega.

Somatropiin soodustab tsellulaarsete valkude sünteesi ja lämmastiku retentsiooni. Somatropiini kõige tähtsam toime lastel on pikkade luude kasvuplaatide stimuleerimine.

Farmakodünaamilised toimed

Somatropiin stimuleerib lipiidide metabolismi, suurendab rasvhapete ja kõrge tihedusega lipoproteiin-(HDL)-kolesterooli sisaldust ning vähendab üldkolesterooli sisaldust plasmas.

Somatropiinravigil on kasulik toime organismi koostisele GHD-ga patsientidel seetõttu, et keha rasvavarud vähenevad ja lihasmass suureneb. Pikaajaline ravi kasvuhormooni puudulikkusega patsientidel suurendab luu mineraalset tihedust.

Somatropiin võib põhjustada insuliiniresistentsust. Suurtes annustes võib somatropiin häirida glükoositaluvust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Effektiivsust ja ohutust GHD-ga täiskasvanud patsientidel on hinnatud topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga paralleelrühmadega mitmekeskuselises III faasi uuringus. See keskne III faasi uuring kestis 6 kuud ja sellesse kaasati 151 täiskasvanud, lapsepõlves või täiskasvanueas alanud GHD-ga patsienti. Pärast 6 kuud kestnud iganädalast ravi Somatropin Biopartners'iga täheldati statistiliselt märkimisväärtset rasvamassi vähenemist 1,6 kg võrra Somatropin Biopartners'i rühmas võrreldes platseebo rühmaga. Sarnaseid paranemismärke täheldati ka teisese tulemusnäitaja puhul, milleks olid lihasmassi suurenemine ning seerumi IGF-I ja IGF-I SDS sisalduse tõus. Toime säilis kogu 6-kuulise järelkontrolli kestel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast korduvat iganädalast subkutaanset toimeainet prolongeeritult vabastava somatropiini 4,4 mg manustamist GHD-ga täiskasvanutele olid hGH plasma C_{max} ja t_{max} vastavalt u 4,5 ng/ml ja 15 h. Lõplik poolväärtusaeg täiskasvanutel oli u 16,8 h, mis eeldatavasti kajastab aeglast imendumist süstekohast.

Pärast Somatropin Biopartners'i manustamist oli t_{max} hilisem ja poolväärtusaeg pikem kui pärast viivitamatult toimeainet vabastavate ravimi manustamist kord päevas samadele isikutele, mis kajastab hGH aeglasemat ja pikaajalisemat vabanemist Somatropin Biopartners'i süstekohast.

Jaotumine

Selle ravimpreparaadi mitme annuse manustamise järgselt ei ole hGH akumulatsiooni täheldatud.

Biotransformatsioon ja eritumine

HGH ainevahetus hõlmab klassikalist valkude katabolismi nii maksas kui neerudes.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised farmakokineetilised ja farmakodünaamilised uuringud koertel ja noortel ahvidel näitasid, et Somatropin Biopartners vabastas rekombinantset hGH prolongeeritult ning tõstis seerumi IGF-I-d kuni 5...6 päevaks.

Korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Selle ravimpreparaadiga läbi viidud loomuuuringutest ei piisa võimaliku reproduktsioonitoksilisuse täielikuks hindamiseks. Teiste somatropiini preparaatidega läbi viidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei leitud tõendeid kõrvaltoimete suurenenud riskist embrüole või lootele. Inimestel kasutatavaid terapeutilisi annuseid ületavate annuste puhul esines kahjulikku toimet isaste ja emaste rottide ja isaste koerte paljunemisvõimele, seda tõenäoliselt häirete tõttu hormonaalses regulatsioonis. Küülikutel ja ahvidel kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Pikaajalisi kartsinogeensusuuringuid Somatropin Biopartners'iga ei ole teostatud. Spetsiifiliselt loomade taluvusele suunatud uuringuid, kus hinnatakse subkutaanset manustamist, ei ole teostatud, kuid korduvtoksilisuse uuringute andmed näitavad, et süsteemsetel esimesel paistetust ja põletikulisi infiltraate.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

naatriumhüaluronaat

muna fosfolipiidid

naatriumdivesinikfosfaat, veevaba

dinaatriumfosfaat, veevaba.

Lahusti:

keskmise ahelaga triglütseriidid.

6.2. Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Manustamiskõlblikuks muutmisel: mikrobioloogilisest seisukohast tuleb lahus kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Ravimpreparaadi säilitamistingimused pärast manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber: Klaasviaal (tüüp I), suletud punnkorgi (butüülkummist) ning roosa eemaldatava, alumiinium-plastikust kattega.

Lahusti: Klaasviaal (tüüp I), suletud punnkorgi (butüülkummist) ning alumiinium-plastikust kattega.

Ühest pulbriga viaalist saadakse 4 mg somatropiini, iga viaal lahustiga sisaldab 1,5 ml vedelikku.

Pakendi suurus: 4 viaali pulbriga ja 4 viaali lahustiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamiskõlblikuks muutmine

Somatropin Biopartners 4 mg tuleb muuta manustamiskõlblikuks 0,6 ml lahustiga.

Suspensioon peab olema ühtlane ja valge.

Viaal sisaldab somatropiini pulbri liiga, mis tagab kuni 4 mg (0,4 ml suspensiooni) manustamiskõlblikuks muudetud somatropiiniannuse kättesaadavuse.

Iga viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ettevalmistatud suspensiooni steriilsuse tagamiseks tuleb manustamiskõlblikuks muutmisel ja lahjendamisel rakendada aseptilisi meetmeid. Lahustiviaal tuleb soojendada toatemperatuurini ning pulbriviaali tuleb koputada ja raputada veendumaks, et pulber ei kinnitu viaali seintele. Pärast katete eemaldamist mõlemalt viaalilt tuleb kummikorgid puhastada alkoholisisustatud vatiga. Lahusti viaalist väljatõmbamiseks tuleb kasutada 1 ml gradueeritud süstalt, millel on 19 G või suurema läbimõõduga nõel. Süstlasse tuleb tõmmata vajaliku süstelahusti hulga võrdses koguses õhku, mis tuleb lahustiviaali süstida; see lihtsustab lahusti süstlasse tõmbamist. Viaal koos sisestatud süstlaga tuleb põhjaga ülespoole pöörata nii, et nõel jääb lahustisse. Õhumullide eemaldamiseks tuleb õrnalt süstlale koputada. Kolbi tuleb õrnalt ülespoole suruda, kuni kõik mullid on süstlast ja nõelast eemaldatud. Süstlasse tuleb tõmmata õiges koguses süstelahustit (vt ülaltoodud tabel) ning seejärel nõel viaalist välja tõmmata. Allesjäänud lahustit ei tohi kasutada teise preparaadi valmistamiseks.

Kogu süstlas olev vedelik tuleb süstida pulbriviaali, hoides nõela vastu viaali siseseina. Viaali tuleb hoolikalt loksutada, kuni selle sisu on täielikult lahustunud; samas tuleb vältida kummikorgi vastu puutumist. Segamiseks kulub tavaliselt 60 sekundit, mõnikord kuni 90 sekundit. Loksutamine tuleb lõpetada alles siis, kui suspensioon on ühtlane, valge ja kogu viaali põhjas olev pulber on lahustatud. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim viivitamatult ära kasutada, enne kui suspensioon sadestub. Kui ravimit kohe ei kasutata, tuleb suspensiooni vahetult enne süstimist uuesti manustamiskõlblikuks muuta. Vajalik kogus ravimit tuleb tõmmata steriilsesse süstlasse, kasutades selleks 26 G nõela: viaal koos sisestatud süstlaga tuleb pöörata põhjaga ülespoole ning nõelaots peab ulatuma suspensiooni, mis tuleb aeglaselt süstlasse tõmmata. Väikeste õhumullide eemaldamiseks tuleb õrnalt süstlale koputada. Pulber peab enne manustamist olema ühtlaselt suspendeeritud. Süstalt tuleb hoida nõelaga ülespoole ning õrnalt kolvile vajutada, kuni nõela tippu tekib väike tilk. Süstekoht tuleb puhastada alkoholisisustatud vatiga ning suspensioon tuleb ära süstida 5 sekundi jooksul.

Üksikasjalik teave selle ravimpreparaadi manustamise kohta on toodud patsiendi infolehe 3. jaotises.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Saksamaa
Tel: +49 (0) 7121 948 7756
Faks: +49 (0) 7121 346 255
e-post: info@biopartners.de

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/849/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. august 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Somatropin Biopartners 7 mg toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ühest viaalist saadakse 7 mg somatropiini* (vastab 21 RÜ-le).

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 0,7 ml suspensiooni 7 mg somatropiini (10 mg/ml).

*toodetud *Saccharomyces cerevisiae* rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti.

Valge või peaaegu valge pulber. Lahusti on õline läbipaistev vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Somatropiin Biopartners on näidustatud endogeense kasvuhormooni asendusraviks täiskasvanutel, kellel kasvuhormooni puudulikkus (GHD) on tekkinud lapsepõlves või täiskasvanueas.

Algus täiskasvanueas: kasvuhormooni puudulikkusega täiskasvanud patsiente määratletakse kui patsiente, kellel esineb teadaolev hüpotaalamuse-hüpofüüsi patoloogia ja vähemalt ühe hüpofüüsi hormooni (v.a prolaktiini) puudulikkus. Neil patsientidel tuleb teha ühekordne dünaamiline test, et diagnoosida või välistada GHD.

Algus lapsepõlves: patsientidel, kellel on lapsepõlves tekkinud isoleeritud GHD (puuduvad tõendid hüpotaalamuse-hüpofüüsi haiguse või peaaegu kiirituskahjustuse kohta), soovitatakse läbi viia kaks dünaamilist testi, välja arvatud madala insuliinisarnase kasvufaktori-I (IGF-I) kontsentratsiooniga (standardhälbe skoor [SDS] < -2) isikutel, kellel võib kaaluda ühe testi tegemist. Dünaamilise testi lõpp-punkt peab olema rangelt määratletud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Haigust peab diagnoosima ja ravi alustama ning seda jälgima arst, kellel on piisavalt kogemusi GHD-ga patsientide diagnoosimise ning ravimise alal.

Annustamine

Somatropin Biopartners'it tuleb manustada subkutaanselt, kontsentratsioonis 10 mg/ml.

Algannus

Üldjuhul 2 mg kord nädalas, v.a suukaudsel östrogeenravigi olevad naispatsiendid, kellele tuleb manustada 3 mg kord nädalas. Eakamatel ja ülekaalulistel patsientidel võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine.

Sugu	Algannus
Mees	2 mg (6 RÜ)
Naine (ei saa suukaudset östrogeenravigi)	2 mg (6 RÜ)
Naine (saab suukaudset östrogeenravigi)	3 mg (9 RÜ)

Annuse kohandamine

Esialgu tuleb patsientide IGF-I taset hinnata 3...4-nädalaste intervallidega, kuni IGF-I SDS jääb sihtvahemikku -0,5...+1,5. Analüüsid tuleb võtta 4 päeva pärast eelneva annuse manustamist (4. päeval). Vajalikuks võib osutuda korduv annuse kohandamine, sõltuvalt patsiendi IGF-I vastusest. Erinevate IGF-I tasemete puhul tuleb käituda vastavalt alltoodule.

IGF-I SDS	Mida teha eelneva annusega	Annuse muudamine
IGF-I SDS vähem kui -1	Suurendada	+1,5 mg (naine, kes saab suukaudset östrogeenravigi) +1,0 mg (kõik ülejäänud patsiendid)
IGF-I SDS vahemikus -1...+1 ja vähem kui 1 SDS muutus võrreldes ravi algusega	Suurendada	+1,5 mg (naine, kes saab suukaudset östrogeenravigi) +1,0 mg (kõik ülejäänud patsiendid)
IGF-I SDS vahemikus -1...+1 ja rohkem kui 1 SDS muutus võrreldes ravi algusega	Säilitada	Mitte muuta
IGF-i SDS vahemikus +1...+2	Säilitada või vähendada, sõltuvalt kliinilisest seisundist	Mitte muuta või -0,5 mg (kõik patsiendid)
IGF-I SDS suurem kui +2	Vähendada	-0,5 mg (kõik patsiendid)

IGF-I = insuliinisarnane kasvufaktor-I, SDS = standardhälbe skoor.

Konverteerimine nõutavast annusest süstemahtu ja viaali tugevuseni

Somatropiini annus (mg)	ühe annuse valmistamiseks nõutavad viaalid ja lahusti*	Süstemaht (ml)
4,5	üks 7-mg viaal muudetud manustamiskõlblikuks 0,9 ml lahustiga	0,45
5		0,5
5,5		0,55
6		0,6
6,5		0,65
7		0,7

* Iga viaal sisaldab ületäitena somatropiini pulbri lisakogust, mis tagab vajaliku kokkusegatud somatropiiniannuse manustamise (vt lõik 6.6).

Teiste annuste jaoks on saadaval viaalid somatropiini annusega 2 või 4 mg.

Kasutada tuleb minimaalset toimivat annust. Ravi eesmärk on saavutada IGF-I kontsentratsioon vahemikus -0,5...+1,5 SDS vanuse järgi korregeeritud keskmisest.

Määratud ravieesmärgi saavutamiseks võivad mehed vajada väiksemaid kasvuhormooni annuseid kui naised. Suukaudse östrogeenide manustamise tõttu vajavad naised suuremaid annuseid. Aja jooksul võib tundlikkus kasvuhormoonile suurene da (väljendub IGF-I muutusena kasvuhormooni annuse kohta), seda eriti meestel. Seetõttu tuleb kasvuhormooni annuse täpsust kontrollida iga 6 kuu järel.

Somatropiini annust tuleb vähendada püsiva turse või raske paresteesia esinemisel, et vältida karpaalkanali sündroomi tekkimist.

Annust võib vähendada astmeliselt, 0,5 mg korraga. Annuse vähendamist nõudvate sümptomite kadumisel võib vastavalt arsti äranägemisele hoida annust langetatud tasemel või tõsta vastavalt ülalkirjeldatud annuse kohandamise skeemile. Kui sümptom pärast annuse tõstmist taastekib, tuleb annus langetada eelnevale madalamale tasemele.

Patsientide erirühmad

Eakad

Somatropiinravi kogemused üle 60-aastaste patsientidega on piiratud. Vanuse suurenedes võib osutuda vajalikuks annust vähendada.

Neeru- või maksakahjustus

Antud hetkel andmed neeru- või maksakahjustusega patsientide kohta puuduvad ja soovitusi annustamise kohta pole võimalik anda.

Lapsed

Lastel puudub Somatropin Biopartners 7 mg asjakohane kasutamine, kui näidustuseks on endogeense kasvuhormooni puudulikkust sekretsioonist tingitud kasvupeatuse pikaajaline ravi. 2...18-aastaste laste ja noorukite ravimisel tuleb kasutada selle ravimpreparaadi 10 mg ja 20 mg viaale.

Manustamisviis

Patsient või hooldaja peavad saama väljaõppe, mis tagab arusaamise manustamisprotseduurist, enne kui neid lubatakse (endale) süstida.

Somatropin Biopartners manustatakse subkutaanselt kord nädalas. Süst tuleb teha vahetult pärast suspensiooni manustamiskõlblikuks muutmist.

Subkutaanne süst tuleb kohalduvuse tagamiseks teha alati ühel ja samal kellaajal ning lipoatroofia vältimiseks tuleb vahetada süstekohta.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Somatropiini ei tohi manustada ühelgi juhul, kui esineb aktiivne kasvujaline haigus. Enne kasvuhormooni ravikuuri alustamist peavad intrakraniaalsed kasvaja olema inaktiivsed ja kasvajaavastane ravi peab olema lõpule viidud. Kasvaja aktiveerumise korral tuleb ravi katkestada.

- Somatropiin-ravi ei tohi alustada patsientidel, kes on avatud südame- või kõhuõõneoperatsioonide, hulgitrauma, ägeda hingamispuudulikkuse või sarnaste seisundite järgsete tüsistuste tõttu ägedas kriitilises seisundis.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pahaloomulised kasvaja

Patsiente, kellel on anamneesis pahaloomulised kasvaja, tuleb korrapäraselt kontrollida haiguse edenemise või taastekke suhtes.

Healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon

Tugevate või korduvate peavalude, nägemishäirete, iivelduse ja/või oksendamise korral on soovitatav teha silmapõhjade uuring papillödeemi avastamiseks. Kui papillödeemi esinemine on kinnitust leidnud, tuleb kaaluda healoomulise intrakraniaalse hüpertensiooni diagnoosi ning vajadusel tuleb ravi kasvuhormooniga katkestada. Praegu on liiga vähe andmeid, et anda juhiseid kasvuhormooniga ravi jätkamise kohta patsientidele, kellel intrakraniaalne hüpertensioon on taandunud. Kui kasvuhormooni manustamist alustatakse uuesti, on vajalik patsiendi hoolikas jälgimine intrakraniaalse hüpertensiooni võimalike sümptomite suhtes.

Insuliinitundlikkus

Kuna inimese kasvuhormoon (hGH) võib põhjustada insuliinresistentsust ning hüperglükeemiat, tuleb selle ravimpreparaadiga ravitavaid patsiente jälgida glükoositalumatuse suhtes. Kui somatropiini hakatakse manustama suhkurtõvega patsiendile, võib vajalikuks osutuda diabeediravi korrigeerimine. Suhkurtõve, glükoositalumatuse või muude diabeedi riskiteguritega patsiente tuleb somatropiinaravi ajal hoolikalt jälgida.

Kilpnäärme funktsioon

Kasvuhormoon suurendab T4 kilpnäärmevalist konversiooni T3-ks, mille tulemuseks võib olla T4 kontsentratsiooni vähenemine ning T3 kontsentratsiooni suurenemine seerumis. Tsentraalse subkliinilise hüpötüreoidismiga patsientidel võib pärast kasvuhormooniga ravi alustamist välja kujuneda hüpötüreoidism. Hüpötüreoidismi puudulik ravi võib takistada optimaalset ravivastust somatropiinile.

Türoksiiniga asendusravi saavatel patsientidel võib välja kujuneda hüpertüreoidism. Seetõttu tuleb kõigil patsientidel hoolikalt jälgida kilpnäärmefunktsiooni.

Neerupealise funktsioon

Ravi kasvuhormooniga võib orgaanilise GHD või idiopaatilise panhüpopituitarismiga patsientidel soodustada neerupealise puudulikkuse väljakujunemist ja potentsiaalselt letaalselt neerupealise kriisi. Seetõttu on ülioluline hinnata glükokortikoidide lähte- ja stressiannust, mille kohandamine võib vajalikuks osutuda kasvuhormooni ravi algatamisel.

Lapsepõlves alanud GHD-ga täiskasvanud

Noored täiskasvanud patsiendid, kellel on epifüüsid juba sulgunud ja keda on lapsepõlves GHD tõttu ravitud, tuleb enne täiskasvanutele soovitatavate annustega asendusravi alustamist uuesti hinnata GHD esinemise suhtes kasutades täiskasvanud patsientidele mõeldud kriteeriume (vt lõik 4.1).

Muud ettevaatusabinõud

See ravimpreparaat ei ole näidustatud Prader-Willi sündroomist tingitud kasvupeetusega patsientide raviks, välja arvatud juhul, kui patsientidel lisandub veel ka GHD diagnoos. Pärast ravi alustamist kasvuhormooniga on esinenud uneapnoe ja äkksurma juhtumeid Prader-Willi sündroomiga patsientidel, kellel esines üks või mitu alljärgnevat riskitegurit: äge rasvumine, anamneesis ülemiste hingamisteede obstruktsioon või uneapnoe või tundmatu hingamisteede infektsioon.

Pärast juhuslikku lihasesse süstimist võib tekkida hüpoglükeemia.

Antikehad

Mõnedel patsientidel võivad selle ravimpreparaadi vastu välja kujuneda antikehad. Somatropin Biopartners on põhjustanud antikehade teket u 4% täiskasvanud patsientidest. Nende antikehade sidumisvõime on väike ja kliinilisi muutusi seoses nende tekkega ei ole täheldatud.

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Intensiivne glükokortikoidravi võib pärssida hGH toimet. Samaaegset glükokortikoidravi saavate patsientide annused tuleb hoolikalt kohandada.

Kasvuhormoon suurendab türoksiini (T4) kilpnäärmevälist konversiooni trijoodtüroniini (T3) ja võib seega ilmsiks tuua algava hüpotüreoidismi. Seetõttu võib vajalikuks osutuda türoksiini asendusravi alustamine või kohandamine.

Kasvuhormoon pidurdab kortisooni konversiooni kortisooliks ja võib seega ilmsiks tuua eelnevalt tuvastamata tsentraalse hüpoadrenalismi või tühistada glükokortikoidide madalate asendusannuste mõju.

Östrogeenravi saavad naised võivad ravieesmärgi saavutamiseks vajada suuremat somatropiini annust, vt lõik 4.2.

Suhkurtõve tõttu insuliinravi saavaid patsiente tuleb somatropiinravi aja hoolikalt jälgida. Kuna hGH võib esile kutsuda insuliiniresistentsuse, võib vajalikuks osutuda insuliiniannuse kohandamine.

Somatropiini manustamine võib suurendada tsütokroom P450 isoensüümide kaudu metaboliseeruvate ainete kliirensit. Suurenenud võib tsütokroom P450 3A4 kaudu metaboliseeruvate ainete (nt suguhormoonid, kortikosteroidid, krambivastased ravimid ja tsüklosporiin) kliirens, mille tulemusena väheneb nende sisaldus plasmas. Selle kliiniline tähtsus on teadmata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Somatropin Biopartners'it ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Selle ravimpreparaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Väga piiratud andmed kokkupuutest teiste somatropiini preparaatidega raseduse alguses ei näidanud kahjulikku mõju rasedusele. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Normaalse raseduse ajal langeb ajuripatsis toodetava kasvuhormooni tase märkimisväärselt pärast 20. gestatsiooninädalat ning 30. nädalaks asendub see peaaegu täielikult platsentaarse kasvuhormooniga. Seda silmas pidades ei ole tõenäoline, et kasvuhormooni puudulikkusega naistel on somatropiini asendusravi jätkamine raseduse kolmandal trimestril vajalik. Somatropin Biopartners'it ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Kliinilisi uuringuid Somatropin Biopartners'it sisaldavate ravimitega ei ole imetavatel naistel läbi viidud. Ei ole teada, kas somatropiin või selle metaboliidid erituvad rinnapiima, aga somatropiini imendumine intaktse valguna imiku seedetraktist on äärmiselt ebatõenäoline. Selle ravimpreparaadi manustamisel imetavatele naistele tuleb olla ettevaatlik.

Fertiilsus

Loomkatsed teiste somatropiini preparaatidega on näidanud kahjulikku toimet, kuid olemasolevad mittekliinilised andmed ei ole inimestel kasutamise kohta kindlate järelduste tegemiseks piisavad (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Somatropiinil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes osales ligikaudu 530 Somatropin Biopartners'iga ravitud patsienti. Kõrvaltoimete ilmnemisel olid need enamasti mööduvad ning raskusastmelt kerged või mõõdukad. Somatropin Biopartners'i ohutusprofiil kattub suures osas kord päevas manustatava kasvuhormooniravi üldtuntud ohutusprofiiliga. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid, perifeerne turse, peavalu, müalgia, aralgia, paresteesia, hüpotüreoidism ja vaba türoksiini hulga langus.

Kõrvaltoimete loend tabeli kujul

Somatropin Biopartners'iga läbi viidud 6-kuuses kontrollitud kliinilises uuringus ja 6-kuuses jätku-uuringus osalenud 151-l täiskasvanud patsiendil, kellel oli kas täiskasvanuna või lapsepõlves alanud GHD, teatati alljärgnevatest kõrvaltoimetest. Täiendavad teated, mis tuginevad igapäevase kasvuhormooniravi kohta avaldatud andmetele, on märgitud tärniga.

Alltoodud kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: 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).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: *herpes simplex*

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Sage: kasvaja progresseerumine (1 kasvaja progresseerumise juhtum naispatsiendil, kellel oli anamneesis neurofibromatoos ja kiiritusravi), nahanäsad, healoomuline ajuripatsi kasvaja

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: vere valgeliblede hulga langus või tõus, glükosüleeritud hemoglobiini tõus, hemoglobiini langus

Immuunsüsteemi häired

Sage: kasvuhormoonivastaste antikehade teke

Endokriinsüsteemi häired

Sage: neerupealise puudulikkus, vaba türoksiini hulga langus, vaba trijoodtüroniini hulga langus, vere TSH tõus, hüpötüreoidism*

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: kerge hüperglükeemia*

Sage: tühjakõhu glükoosi häired; hüperlipideemia; insuliini, kolesterooli sisalduse tõus veres, naatriumi sisalduse langus, triglütseriidide ja glükoosi sisalduse tõus veres, HDL sisalduse tõus või langus, LDL tõus

Teadmata: insuliiniresistentsus*

Psühhiaatrilised häired

Sage: unetus

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu

Sage: paresteesia, hüpoesteesia, karpaalkanali sündroom, pearinglus, unisus

Harv: healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon*

Silma kahjustused

Sage: konjunktiviit, nägemisteravuse vähenemine

Kõrva ja labürindi kahjustused

Sage: vertiigo

Südame häired

Sage: tahhükardia, südame rütmihäired

Vaskulaarsed häired

Sage: hüpertensioon

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: ninaverejooks

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus

Maksa ja sapiteede häired

Sage: hüperbilirubineemia, koletsüstiit, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: näoturse, akne, allergiline dermatiit, hüperhidroos, urtikaaria, lööve

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: seljavalu, valu jäsemetes, artralgia, õlavalu, lihas-skeleti jäikus, luuvalu, lihasnõrkus, raskustunne, tendoniit, liigeste paistetus, artriit, lihas-skeleti valu, müalgia*

Neerude ja kuseteede häired

Sage: hematuuria, vere kusihaappesisalduse tõus, vere kreatiniinisalduse tõus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage: nibuvalu

Aeg-ajalt: günekomastia*

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: perifeerne turse, turse (paikne ja generaliseerunud)*

Sage: väsimus, valu, astenia, näoturse, paikne turse, turse, janu, halb enesetunne, valu rindkeres, kehakaalu tõus, valu süstekohas

Uuringud

Sage: vere fosforisisalduse tõus, IGF sisalduse tõus või langus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immunogeensus

Mõnedel patsientidel võivad rhGH vastu välja kujuneda antikehad. Somatropin Biopartners on põhjustanud antikehade teket ligikaudu 4% täiskasvanud patsientidest. Nende antikehade sidumisvõime on väike ja kliinilisi muutusi seoses nende tekkega ei ole täheldatud.

Aeg-ajalt leiti selle ravimpreparaadiga ravitud patsientidel anti- peremeesraku valkude (anti-S. *Cerevisiae*) antikehi, mille hulk sarnanes normaalsetel ravimata inimestel leitud. Selliste madala seondumisvõimega antikehade teke ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline.

Pahaloomulised kasvaja/tuumorid

Ajalises seoses somatropiinraviga on teatatud paha- ja healoomuliste kasvajate taastekke juhtumitest ning *de novo* ja sekundaarsetest kasvajatest

Lapsed

Somatropin Biopartners'i ohutusprofiil on nii lastel kui täiskasvanutel sarnane, v.a süstekoha reaktsioonid ja rhGH-vastaste antikehade moodustumine, mida esines lastel täiskasvanutest sagedamini.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Äge üleannustamine võib põhjustada esialgu hüpoglükeemiat ja seejärel hüperglükeemiat. Toimeaine prolongeeritud vabastamise tõttu võib kasvuhormooni maksimaalset kontsentratsiooni oodata umbes 15 tundi pärast süsti, vt lõik 5.2. Pikaajaline üleannustamine võib põhjustada gigantismi ja/või akromegaalia nähte ja sümptomeid, mis on iseloomulikud hGH üleproduktiooni korral.

Ravi on sümptomaatiline ja toetav. Somatropiini üleannustamise vastu antidooti ei ole. Üleannustamisjärgselt on soovitatav jälgida kilpnäärmefunktsiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hüpofüüsi ja hüpotaalamuse hormoonid ning analoogid, somatropiin ja somatropiini agonistid, ATC-kood: H01AC01

Selles ravimpreparaadis sisalduv somatropiin on DNA rekombinanttehnoloogiaga saadud polüpeptiidhormoon. Sellel on 191 aminohappejääki ja molekulmass on 22 125 daltonit. Toimeaine aminohappejärjestus on identne hüpofüüsist pärineva hGH omaga. Ravimis sisalduvat somatropiini sünteesitakse pärmirakkudes (*Saccharomyces cerevisiae*).

Toimemehhanism

Somatropiini bioloogilised toimed on võrdväärsed hüpofüüsist pärineva hGH toimetega.

Somatropiin soodustab tsellulaarsete valkude sünteesi ja lämmastiku retentsiooni. Somatropiini kõige tähtsam toime lastel on pikkade luude kasvuplaatide stimuleerimine.

Farmakodünaamilised toimed

Somatropiin stimuleerib lipiidide metabolismi, suurendab rasvhapete ja kõrge tihedusega lipoproteiin-(HDL)-kolesterooli sisaldust ning vähendab üldkolesterooli sisaldust plasmal.

Somatropiinraviga on kasulik toime organismi koostisele GHD-ga patsientidel seetõttu, et keha rasvavarud vähenevad ja lihassmass suureneb. Pikaajaline ravi kasvuhormooni puudulikkusega patsientidel suurendab luu mineraalset tihedust.

Somatropiin võib põhjustada insuliiniresistentsust. Suurtes annustes võib somatropiin häirida glükoositaluvust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Effektiivsust ja ohutust GHD-ga täiskasvanud patsientidel on hinnatud topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga paralleelrühmadega mitmekeskuselises III faasi uuringus. See keskne III faasi uuring kestis 6 kuud ja sellesse kaasati 151 täiskasvanud, lapsepõlves või täiskasvanueas alanud GHD-ga patsienti. Pärast 6 kuud kestnud iganädalast ravi Somatropin Biopartners'iga täheldati statistiliselt märkimisväärset rasvamassi vähenemist 1,6 kg võrra Somatropin Biopartners'i rühmas võrreldes platsebo rühmaga. Sarnaseid paranemismärke täheldati ka teisese tulemusnäitaja puhul, milleks olid lihassmassi suurenemine ning seerumi IGF-I ja IGF-I SDS sisalduse tõus. Toime säilis kogu 6-kuulise järelkontrolli kestel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast korduvat iganädalast subkutaanset toimeainet prolungeeritult vabastava somatropiini 4,4 mg manustamist GHD-ga täiskasvanutele olid hGH plasma C_{max} ja t_{max} vastavalt u 4,5 ng/ml ja 15 h. Lõplik poolväärtusaeg täiskasvanutel oli u 16,8 h, mis eeldatavasti kajastab aeglast imendumist süstekohast.

Pärast Somatropin Biopartners'i manustamist oli t_{max} hilisem ja poolväärtusaeg pikem kui pärast viivitamatult toimeainet vabastavate ravimi manustamist kord päevas samadele isikutele, mis kajastab hGH aeglasemat ja pikaajalisemat vabanemist Somatropin Biopartners'i süstekohast.

Jaotumine

Selle ravimpreparaadi mitme annuse manustamise järgselt ei ole hGH akumulatsiooni täheldatud.

Biotransformatsioon ja eritumine

HGH ainevahetus hõlmab klassikalist valkude katabolismi nii maksas kui neerudes.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised farmakokineetilised ja farmakodünaamilised uuringud koertel ja noortel ahvidel näitasid, et Somatropin Biopartners vabastas rekombinantset hGH prolungeeritult ning tõstis seerumi IGF-I-d kuni 5...6 päevaks.

Korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Selle ravimpreparaadiga läbi viidud loomuuuringutest ei piisa võimaliku reproduktsioonitoksilisuse täielikuks hindamiseks. Teiste somatropiini preparaatidega läbi viidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei leitud tõendeid kõrvaltoimete suurenenud riskist embrüole või lootele. Inimestel kasutatavaid terapeutilisi annuseid ületavate annuste puhul esines kahjulikku toimet isaste ja emaste rottide ja isaste koorte paljunemisvõimele, seda tõenäoliselt häirete tõttu hormonaalses regulatsioonis. Küülikutel ja ahvidel kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Pikaajalisi kartsinogeensusuuringuid Somatropin Biopartners'iga ei ole teostatud. Spetsiifiliselt loomade taluvusele suunatud uuringuid, kus hinnatakse subkutaanset manustamist, ei ole teostatud, kuid korduvtoksilisuse uuringute andmed näitavad, et süstekohtadel esines paistetust ja põletikulisi infiltreid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

naatriumhüaluronaat
muna fosfolipiidid
naatriumdivesinikfosfaat, veevaba
dinaatriumfosfaat, veevaba.

Lahusti:

keskmise ahelaga triglütseriidid.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Manustamiskõlblikuks muutmisel: mikrobioloogilisest seisukohast tuleb lahus kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Ravimpreparaadi säilitamistingimused pärast manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber: Klaasviaal (tüüp I), suletud punnkorgi (butüülkummist) ning helesinise eemaldatava, alumiinium-plastikust kattega.

Lahusti: Klaasviaal (tüüp I), suletud punnkorgi (butüülkummist) ning alumiinium-plastikust kattega.

Ühest pulbriga viaalist saadakse 7 mg somatropiini, iga viaal lahustiga sisaldab 1,5 ml vedelikku.

Pakendi suurus: 4 viaali pulbriga ja 4 viaali lahustiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamiskõlblikuks muutmine

Somatropin Biopartners 7 mg tuleb muuta manustamiskõlblikuks 0,9 ml lahustiga.

Suspensioon peab olema ühtlane ja valge.

Viaal sisaldab somatropiini pulbri liiga, mis tagab kuni 7 mg (0,7 ml suspensiooni) manustamiskõlblikuks muudetud somatropiiniannuse kättesaadavuse.

Iga viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ettevalmistatud suspensiooni steriilsuse tagamiseks tuleb manustamiskõlblikuks muutmisel ja lahjendamisel rakendada aseptilisi meetmeid. Lahustiviaal tuleb soojendada toatemperatuurini ning pulbriviaali tuleb koputada ja raputada veendumaks, et pulber ei kinnitu viaali seintele. Pärast katete eemaldamist mõlemalt viaalilt tuleb kummikorgid puhastada alkoholis niisutatud vatiga. Lahusti viaalist väljatõmbamiseks tuleb kasutada 1 ml gradueeritud süstalt, millel on 19 G või suurema läbimõõduga nõel. Süstlasse tuleb tõmmata vajaliku süstelahusti hulgaga võrdses koguses õhku, mis tuleb lahustiviaali süstida; see lihtsustab lahusti süstlasse tõmbamist. Viaal koos sisestatud süstlaga tuleb põhjaga ülespoole pöörata nii, et nõel jääb lahustisse. Õhumullide eemaldamiseks tuleb õrnalt süstlale koputada. Kolbi tuleb õrnalt ülespoole suruda, kuni kõik mullid on süstlast ja nõelast eemaldatud. Süstlasse tuleb tõmmata õiges koguses süstelahustit (vt ülaltoodud tabel) ning seejärel nõel viaalist välja tõmmata. Allesjäänud lahustit ei tohi kasutada teise preparaadi valmistamiseks.

Kogu süstlas olev vedelik tuleb süstida pulbriviaali, hoides nõela vastu viaali siseseina. Viaali tuleb hoolikalt loksutada, kuni selle sisu on täielikult lahustunud; samas tuleb vältida kummikorgi vastu puutumist. Segamiseks kulub tavaliselt 60 sekundit, mõnikord kuni 90 sekundit. Loksutamine tuleb lõpetada alles siis, kui suspensioon on ühtlane, valge ja kogu viaali põhjas olev pulber on lahustatud. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim viivitamatult ära kasutada, enne kui suspensioon sadestub. Kui ravimit kohe ei kasutata, tuleb suspensiooni vahetult enne süstimist uuesti manustamiskõlblikuks muuta. Vajalik kogus ravimit tuleb tõmmata steriilsesse süstlasse, kasutades selleks 26 G nõela: viaal koos sisestatud süstlaga tuleb pöörata põhjaga ülespoole ning nõelaots peab ulatuma suspensiooni, mis tuleb aeglaselt süstlasse tõmmata. Väikeste õhumullide eemaldamiseks tuleb õrnalt süstlale koputada. Pulber peab enne manustamist olema ühtlaselt suspendeeritud. Süstalt tuleb hoida nõelaga ülespoole ning õrnalt kolvile vajutada, kuni nõela tippu tekib väike tilk. Süstekohat tuleb puhastada alkoholis niisutatud vatiga ning suspensioon tuleb ära süstida 5 sekundi jooksul.

Üksikasjalik teave selle ravimpreparaadi manustamise kohta on toodud patsiendi infolehe 3. jaotises.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Saksamaa
Tel: +49 (0) 7121 948 7756
Faks: +49 (0) 7121 346 255
e-post: info@biopartners.de

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/849/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. august 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Somatropin Biopartners 10 mg toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ühest viaalist saadakse 10 mg somatropiini* (vastab 30 RÜ-le).

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 0,5 ml suspensiooni 10 mg somatropiini (20 mg/ml).

*toodetud *Saccharomyces cerevisiae* rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti.

Valge või peaaegu valge pulber. Lahusti on õline läbipaistev vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Somatropiin Biopartners on näidustatud lastel ja noorukitel vanuses 2...18 aastat endogeense kasvuhormooni puudulikkust sekretsioonist tingitud kasvupuudulikkuse pikaajaliseks raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Haigust peab diagnoosima ja ravi alustama ning seda jälgima arst, kellel on piisavalt kogemusi kasvuhormooni puudulikkusega (GHD) patsientide diagnoosimise ning ravimise alal.

Annustamine

Soovitav ja maksimaalne annus on 0,5 mg/kg/nädalas ning seda ei tohi ületada. Lastele tuleb Somatropin Biopartners'it manustada subkutaanselt, kontsentratsioonis 20 mg/ml. Annustamisjuhised leiate allolevas tabelis.

Maksimaalset süstemahtu 1 ml süstekoha kohta, mis vastab 20 mg somatropiinile, ei ole soovitatav ületada.

Lastele, kes kaaluvad üle 20 kg, on saadaval Somatropin Biopartners 20 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensiooni pulber ja lahusti.

Lastel, kes kaaluvad üle 40 kg, võib kasutada kahte viaali (10 mg ja 20 mg viaal või kaks 20 mg viaali) vastavalt kehakaalule, nagu on näidatud allolevas tabelis. Maksimaalne süstemaht süstekoha

kohta ei tohi ületada 1 ml. Seetõttu, kuna manustamisele läheb rohkem kui 1 ml suspensiooni, tuleb üle 40 kg kaaluvate laste süstemaht jagada kahe süstekoha vahel võrdseteks osadeks.

Konverteerimine patsiendi kehakaalu alusel annusteks, viaalide arvaks, kogu süstemahuks ja süstete arvaks lastel

Patsiendi kehakaal (kg)	Annus (mg)	Ühe annuse valmistamiseks vajaminev viaalide ja lahusti kogus*	Süstemaht (ml)	Süstide arv annuse kohta
4	2	Üks 10-mg viaal manustamiskõlblikuks muudetud 0,7 ml lahustiga	0,1	1
6	3		0,15	
8	4		0,2	
10	5		0,25	
12	6		0,3	
14	7		0,35	
16	8		0,4	
18	9		0,45	
20	10		0,5	
22	11	Üks 20-mg viaal manustamiskõlblikuks muudetud 1,2 ml lahustiga	0,55	
24	12		0,6	
26	13		0,65	
28	14		0,7	
30	15		0,75	
32	16		0,8	
34	17		0,85	
36	18		0,9	
38	19		0,95	
40	20		1,0	
42	21	Üks 10-mg viaal manustamiskõlblikuks muudetud 0,7 ml lahustiga ja üks 20-mg viaal manustamiskõlblikuks muudetud 1,2 ml lahustiga	1,05	2
44	22		1,1	
46	23		1,15	
48	24		1,2	
50	25		1,25	
52	26		1,3	
54	27		1,35	
56	28		1,4	
58	29		1,45	
60	30	Kaks 20-mg viaali, mõlemad manustamiskõlblikuks muudetud 1,2 ml lahustiga	1,5	
62	31		1,55	
64	32		1,6	
66	33		1,65	
68	34		1,7	
70	35		1,75	
72	36		1,8	
74	37		1,85	
76	38		1,9	
78	39		1,95	
80	40		2,0	

* Iga viaal sisaldab ületäitena somatropiini pulbri lisakogust, mis tagab vajaliku kokkusegatud somatropiiniannuse manustamise (vt lõik 6.6).

Ravi tuleb jätkata kuni täispikkuse saavutamiseni või kuni epifüüsi sulgumiseni.

Juhtudel, kus lapsepõlves tekkinud GHD jätkub ka täiskasvanueas, tuleb ravi jätkata kuni täieliku somaatilise arengu (nt kehakuju, luumass) saavutamiseni. Jälgimise huvides on üheks üleminekuperioodi ravieesmärgiks normaalse maksimaalse luumassi määratlemise T-skoor > -1 (st standarditud keskmine täiskasvanu maksimaalse luumass, mõõdetuna kaksikenergeetilise röntgenabsorptsiomeetria abil, arvestades soo ja etnilise kuuluvusega). Pärast normaalse maksimaalse luumassi saavutamist tuleb patsiendid kliinisel vajadusel üle viia täiskasvanute Somatropin Biopartners'ile. Sel juhul tuleb järgida täiskasvanutele ettenähtud annustamissoovitusi.

Patsientide erirühmad

Neeru- või maksakahjustus

Antud hetkel andmed neeru- või maksakahjustusega patsientide kohta puuduvad ja soovitusi annustamise kohta pole võimalik anda.

Lapsed (vanuses alla 2 aasta)

Somatropin Biopartners'it ei tohi kasutada lastel vanuses alla 2 aasta.

Manustamisviis

Patsient või hooldaja peavad saama väljaõppe, mis tagab arusaamise manustamisprotseduurist, enne kui neid lubatakse (endale) süstida.

Somatropin Biopartners manustatakse subkutaanselt kord nädalas. Süst tuleb teha vahetult pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Subkutaanne süst tuleb kohalduvuse tagamiseks teha alati ühel ja samal kellaajal ning lipoatroofia vältimiseks tuleb vahetada süstekohta.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Somatropiini ei tohi manustada ühelgi juhul, kui esineb aktiivne kasvajaline haigus. Enne kasvuhormooni ravikuuri alustamist peavad intrakraniaalsed kasvaja olema inaktiivsed ja kasvavastane ravi peab olema lõpule viidud. Kasvaja aktiveerumise korral tuleb ravi katkestada.
- Somatropiini ei tohi kasutada kasvu edendamiseks lastel, kellel epifüüsid on sulgunud.
- Somatropiini ravi ei tohi alustada patsientidel, kes on avatud südame- või kõhuõõneoperatsioonide, hulgitrauma, ägeda hingamispuudulikkuse või sarnaste seisundite järgsete tüsistuste tõttu ägedas kriitilises seisundis.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pahaloomulised kasvaja

Patsiente, kellel on anamneesis pahaloomulised kasvaja, tuleb korrapäraselt kontrollida haiguse edenemise või taastekke suhtes.

Ei ole tõendeid, mis näitaksid, et kasvuhormooni puudulikkuse asendusravi mõjutab koljusiseste kasvaja retsidiivumise kiirust või taasteket, kuid standardne kliiniline praktika nõuab varasema hüpofüüsi patoloogiaga patsientidel regulaarset hüpofüüsi pildidiagnostilist uuringut. Nendel

patsientidel soovitatakse enne kasvuhormooni puudulikkuse asendusravi alustamist teostada ravieelne skaneerimine.

Eelnevate pahaloomuliste kasvajatega lapsi ohustab suurenenud risk sekundaarsete kasvajat tekkeks kasvuhormoonravi ajal, eriti kui esmase pahaloomulise kasvaja ravis rakendati radioteraapiat. Neid patsiente tuleb nõustada riskide osas enne ravi alustamist.

Healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon

Tugevate või korduvate peavalude, nägemishäirete, iivelduse ja/või oksendamise korral on soovitatav teha silmapõhjade uuring papillödeemi avastamiseks. Kui papillödeemi esinemine on kinnitust leidnud, tuleb kaaluda healoomulise intrakraniaalse hüpertensiooni diagnoosi ning vajadusel tuleb ravi kasvuhormooniga katkestada. Praegu on liiga vähe andmeid, et anda juhiseid kasvuhormooniga ravi jätkamise kohta patsientidele, kellel intrakraniaalne hüpertensioon on taandunud. Kui kasvuhormooni manustamist alustatakse uuesti, on vajalik patsiendi hoolikas jälgimine intrakraniaalse hüpertensiooni võimalike sümptomite suhtes.

Insuliinitundlikkus

Kuna inimese kasvuhormoon (hGH) võib põhjustada insuliinresistentsust ning hüperglükeemiat, tuleb selle ravimpreparaadiga ravitavaid patsiente jälgida glükoositalumatuse suhtes. Kui somatropiini hakatakse manustama olemasoleva suhkurtõvega patsiendile, võib vajalikuks osutuda diabeediravi korrigeerimine. Suhkurtõve, glükoositalumatuse või muude diabeedi riskiteguritega patsiente tuleb somatropiinravi ajal hoolikalt jälgida.

Kilpnäärme funktsioon

Kasvuhormoon suurendab T4 kilpnäärmevälist konversiooni T3-ks, mille tulemuseks võib olla T4 kontsentratsiooni vähenemine ning T3 kontsentratsiooni suurenemine seerumis. Tsentraalse subkliinilise hüpötüreoidismiga patsientidel võib pärast kasvuhormooniga ravi algatamist välja kujuneda hüpötüreoidism. Hüpötüreoidismi puudulik ravi võib takistada optimaalset ravivastust somatropiini suhtes.

Türoksiiniga asendusravi saavatel patsientidel võib välja kujuneda hüpertüreoidism. Seetõttu tuleb kõigil patsientidel hoolikalt jälgida kilpnäärme funktsiooni.

Neerupealise funktsioon

Ravi kasvuhormooniga võib orgaanilise GHD või idiopaatilise panhüpopituitarismiga patsientidel soodustada neerupealise puudulikkuse väljakujunemist ja potentsiaalselt letaalset neerupealise kriisi. Seetõttu on ülioluline hinnata glükokortikoidide lähte- ja stressiannust, mille kohandamine võib vajalikuks osutuda kasvuhormooni ravi algatamisel.

Muud ettevaatusabinõud

See ravimpreparaat ei ole näidustatud Prader-Willi sündroomist tingitud kasvupeetusega patsientide raviks, välja arvatud juhul, kui patsientidel lisandub veel ka GHD diagnoos. Pärast ravi alustamist kasvuhormooniga on esinenud uneapnoe ja äkksurma juhtumeid Prader-Willi sündroomiga patsientidel, kellel esines üks või mitu alljärgnevat riskitegurit: äge rasvumine, anamneesis ülemiste hingamisteede obstruktsioon või uneapnoe või tundmatu hingamisteede infektsioon.

Pärast juhuslikku lihasesse süstimist võib tekkida hüpopglükeemia.

Endokriinsete häirete, sealhulgas GHD-ga lastel võib sagedamini tekkida reieluu epifüüsi nihkumist. Tuleb uurida igat last, kes hakkab kasvuhormooniga ravimisel lonkama.

Soovitavat laste nädalast annust (st 0,5 mg/kg nädalas) ei tohi ületada, kuna kogemused suuremate annustega on selles patsientide rühmas piiratud.

Leukeemia

Väga väikesel arvul GHD-ga patsientidest, kellest mõnda on ravitud somatropiiniga, on tekkinud leukeemia. Kuid ei ole tõendeid, et leukeemia esinemissagedus suureneks kasvuhormooni saajatel ilma soodustavete teguriteta.

Skolioos

Kiiresti kasvavatel patsientidel võib tekkida skolioos. Kuna somatropiin kiirendab kasvu, tuleb patsiente, kellel on anamneesis skolioos ja keda ravitakse kasvuhormoonidega, jälgida skolioosi progresseerumise osas. Samas ei ole teada, et ravi kasvuhormooniga suurendaks skolioosi esinemissagedust või raskust.

Antikehad

Mõnedel patsientidel võivad selle ravimpreparaadi vastu välja kujuneda antikehad. Somatropin Biopartners on põhjustanud antikehade teket u 33% lastest. Nende antikehade sidumisvõime on väike ja kliinilisi muutusi seoses nende tekkega ei ole täheldatud. Patsiente, kelle kasvuvastust ei ole võimalik muul viisil põhjendada, võib analüüsida somatropiinivastaste antikehade suhtes.

Süstekoha reaktsioonid

Ligikaudu 43% lastest teatati süstekohaga seotud reaktsioonidest, milleks oli enamjuhtudel süstekoha paistetus. Mõnedel patsientidel katkestati ravi süstekoha reaktsioonide tõttu, vt lõik 4.8.

Abiained

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Intensiivne glükokortikoidravi pärsib hGH kasvu edendavat toimet. Samaaegset glükokortikoidravi saavate patsientide annused tuleb hoolikalt kohandada, et vältida kasvu pidurdavat toimet.

Kasvuhormoon suurendab türoksiini (T4) kilpnäärmevälist konversiooni trijoodtüroniini (T3) ja võib seega ilmsiks tuua algava hüpotüreoidismi. Seetõttu võib vajalikuks osutuda türoksiini asendusravi alustamine või kohandamine.

Kasvuhormoon pidurdab kortisooni konversiooni kortisooliks ja võib seega ilmsiks tuua eelnevalt tuvastamata tsentraalse hüpoadrenalismi või tühistada glükokortikoidide madalate asendusannuste mõju.

Suhkurtõve tõttu insuliinravi saavaid patsiente tuleb somatropiinravi aja hoolikalt jälgida. Kuna hGH võib esile kutsuda insuliiniresistentsuse, võib vajalikuks osutuda insuliiniannuse kohandamine.

Somatropiini manustamine võib suurendada tsütokroom P450 isoensüümide kaudu metaboliseeruvate ainete kliirensit. Suureneda võib tsütokroom P450 3A4 kaudu metaboliseeruvate ainete (nt suguhormoonid, kortikosteroidid, krambivastased ravimid ja tsüklosporiin) kliirens, mille tulemusena väheneb nende sisaldus plasmas. Selle kliiniline tähtsus on teadmata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Somatropin Biopartners'it ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Selle ravimpreparaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Väga piiratud andmed kokkupuutest teiste somatropiini preparaatidega raseduse alguses ei näidanud kahjulikku mõju rasedusele. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Normaalse raseduse ajal langeb ajuripatsis toodetava kasvuhormooni tase märkimisväärselt pärast 20. gestatsiooninädalat ning 30. nädalaks asendub see peaaegu täielikult platsentaarse kasvuhormooniga. Seda silmas pidades ei ole tõenäoline, et kasvuhormooni puudulikkusega naistel on somatropiini asendusravi jätkamine raseduse kolmandal trimestril vajalik. Somatropin Biopartners'it ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Kliinilisi uuringuid Somatropin Biopartners'it sisaldavate ravimitega ei ole imetavatel naistel läbi viidud. Ei ole teada, kas somatropiin või selle metaboliidid erituvad rinnapiima, aga somatropiini imendumine intaktse valguna imiku seedetraktist on äärmiselt ebatõenäoline. Selle ravimpreparaadi manustamisel imetavatele naistele tuleb olla ettevaatlik.

Fertiilsus

Loomkatsed teiste somatropiini preparaatidega on näidanud kahjulikku toimet, kuid olemasolevad mittekliinilised andmed ei ole inimestel kasutamise kohta kindlate järelduste tegemiseks piisavad (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Somatropiinil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes osales ligikaudu 530 Somatropin Biopartners'iga ravitud patsienti. Kõrvaltoimete ilmnemisel olid need enamasti mööduvad ning raskusastmelt kerged või mõõdukad. Somatropin Biopartners'i ohutusprofiil kattub suures osas kord päevas manustatava kasvuhormooniravi üldtuntud ohutusprofiiliga. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid, perifeerne turse, peavalu, müalgia, artralgia, paresteesia, hüpotüreoidism ja vaba türoksiini hulga langus.

Kõrvaltoimete loend tabeli kujul

Somatropin Biopartners'iga läbi viidud 12-kuuses kontrollitud kliinilises võrdlusuuringus ja annuse leidmise uuringus osalenud 178-l varem ravi mittesaanud lapsel, kellel oli endogeense kasvuhormooni puudulikkust sekretsioonist tingitud kasvupuudulikkus, teatati alljärgnevatest kõrvaltoimetest. Täiendavad teated, mis tuginevad igapäevase kasvuhormooniravi kohta avaldatud andmetele, on märgitud tärniga.

Alltoodud kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

Immuunsüsteemi häired

Väga sage: kasvuhormoonivastaste antikehade teke (33%), vt „Immunogeensus“ alalõigus „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Endokriinsüsteemi häired

Sage: hüperkortisolism (7,7%), hüpötüroidism (2,2%), neerupealise koore puudulikkus (3,3%), TCH puudulikkusest tingitud hüpötüreoos (2,6%), vaba türoksiini hulga langus (4,4%), vere TSH tõus (2,2%)

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: kerge hüperglükeemia*

Teadmata: insuliiniresistentsus*

Psühhiaatrilised häired

Väga harv: unetus*

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu (4,4%), letargia (1,1%), pearinglus (2,6%)

Harv: paresteesia*

Vaskulaarsed häired

Harv: hüpertensioon*

Seedetrakti häired

Sage: oksendamine (1,1%), kõhuvalu (1,1%)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: pigmentatsioonihäire (1,1%)

Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused

Sage: artralgia (1,1%), valu jäsemetes (5,1%)

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harv: günekomastia*

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: süstekoha paistetus (30,8%)

Sage: valu süstekohas (9,9%), süstekoha värvimuutus (8,8%), erüteem süstekohas (7,7%), valulised sõlmed süstekohas (4,4%), reaktsioon süstekohas (1,1%), süstekoha kuumenemine (1,1%), püreksia (2,6%), turse (paikne ja generaliseerunud)*

Uuringud

Sage: vere kortisoolisisalduse langus (2,2%)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed lastel olid süstekohaga seotud reaktsioonid, mis olid valdavalt kerged kuni mõõdukad. Mõnedel patsientidel katkestati ravi süstekoha reaktsioonide tõttu.

Immunogeensus

Kesktes pediaatrilises uuringus täheldati 33% patsientidest kahel või enamal järjestikusel visiidil immuunvastust somatropiinile. Toimet efektiivsusele või ohutusele ei täheldatud. Ei ole tõenäoline, et immuunvastused Somatropin Biopartners'ile on kliiniliselt olulised.

Aeg-ajalt leiti selle ravimpreparaadiga ravitud patsientidel anti- peremeesraku valkude (anti-S. *Cerevisiae*) antikehi, mille hulk sarnanes normaalsetel ravimata inimestel leitud. Selliste madala seondumisvõimega antikehade teke ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Äge üleannustamine võib põhjustada esialgu hüpoglükeemiat ja seejärel hüperglükeemiat. Toimeaine prolongeeritud vabastamise tõttu võib kasvuhormooni maksimaalset kontsentratsiooni oodata umbes 15 tundi pärast süsti, vt lõik 5.2. Pikaajaline üleannustamine võib põhjustada gigantismi ja/või akromegaalia nähte ja sümptomeid, mis on iseloomulikud hGH üleproduktiooni korral.

Ravi on sümptomaatiline ja toetav. Somatropiini üleannustamise vastu antidooti ei ole. Üleannustamisjärgselt on soovitatav jälgida kilpnäärmefunktsiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hüpofüüsi ja hüpotaalamuse hormoonid ning analoogid, somatropiin ja somatropiini agonistid, ATC-kood: H01AC01

Selles ravimpreparaadis sisalduv somatropiin on DNA rekombinanttehnoloogiaga saadud polüpeptiidhormoon. Sellel on 191 aminohappejääki ja molekulmass on 22 125 daltonit. Toimeaine aminohappejärjestus on identne hüpofüüsist pärineva hGH omaga. Ravimis sisalduvat somatropiini sünteesitakse pärmirakkudes (*Saccharomyces cerevisiae*).

Toimemehhanism

Somatropiini bioloogilised toimed on võrdväärsed hüpofüüsist pärineva hGH toimetega.

Somatropiini kõige tähtsam toime lastel on pikkade luude kasvuplaatide stimuleerimine. Lisaks sellele soodustab see tsellulaarsete valkude sünteesi ja lämmastiku retentsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

Somatropiin stimuleerib lipiidide metabolismi, suurendab rasvhapete ja kõrge tihedusega lipoproteiin-(HDL)-kolesterooli sisaldust ning vähendab üldkolesterooli sisaldust plasmas.

Somatropiinaravil on kasulik toime organismi koostisele GHD-ga patsientidel seetõttu, et keha rasvavarud vähenevad ja lihasmass suureneb. Pikaajaline ravi kasvuhormooni puudulikkusega patsientidel suurendab luu mineraalset tihedust.

Somatropiin võib põhjustada insuliiniresistentsust. Suurtes annustes võib somatropiin häirida glükoositaluvust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Randomiseeritud paralleelrühmadega mitmekeskuselises III faasi uuringus randomiseeriti 178 last vanuses 3...12 aastat, kellel oli orgaaniline ja/või idiopaatiline GHD, 12-ks kuuks kas kord nädalas manustatava Somatropin Biopartners'i (0,5 mg/kg nädalas) või kord päevas manustatava rekombinantse hGH (0,03 mg/kg päevas) rühma. Tulemused näitasid, et esmase tulemusnäitaja osas, milleks oli kasvukiirus pärast 12 kuud, oli kord nädalas manustatud Somatropin Biopartners samaväärne kord päevas manustatud rekombinantse hGH-ga. Sarnaste tulemusteni jõuti kõigi teiste hinnatud parameetrite lõikes, sh pikkuse SDS (standardhälbe skoor) luude areng, IGF-I ja IGF BP-3. Somatropin Biopartners'it saavatel lastel täheldati võrreldes igapäevaselt rekombinantset kasvuhormooni saavate lastega suuremat (mitte tõsiste) süstekoha reaktsioonide ning (mitteneutraliseerivate) antikehade tekke esinemissagedust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.8).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast korduvat iganädalast subkutaanset, toimeainet prolongeeritult vabastava somatropiini 0,5 mg/kg manustamist GHD-ga eelpuberteedias lastele olid hGH plasma C_{max} ja t_{max} vastavalt u 60,7 ng/ml ja 12,0 h. Üldiselt tõusid GHD-ga eelpuberteedias laste C_{max} ja AUC u proportsionaalselt annusevahemikus 0,2...0,7 mg/kg. Lõplik poolväärtusaeg lastel oli u 7,4 h, mis eeldatavasti kajastab aeglast imendumist süstekohast.

Pärast Somatropin Biopartners'i manustamist oli t_{max} hilisem ja poolväärtusaeg pikem kui pärast viivitamatult toimeainet vabastavate ravimi manustamist kord päevas samadele isikutele, mis kajastab hGH aeglasemat ja pikaajalisemat vabanemist Somatropin Biopartners'i süstekohast.

Jaotumine

Selle ravimpreparaadi mitme annuse manustamise järgselt ei ole hGH akumulatsiooni täheldatud.

Biotransformatsioon ja eritumine

HGH ainevahetus hõlmab klassikalist valkude katabolismi nii maksas kui neerudes.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised farmakokineetilised ja farmakodünaamilised uuringud koertel ja noortel ahvidel näitasid, et Somatropin Biopartners vabastas rekombinantset hGH prolongeeritult ning tõstis seerumi IGF-I-d kuni 5...6 päevaks.

Mittekliinilistel andmetel, mis tuginevad konventsionaalsetel korduvannuse toksilisuse ja genotoksilisuse uuringutel, eriline oht inimestele puudub.

Selle ravimpreparaadiga läbi viidud loomuuuringutest ei piisa võimaliku reproduktsoonitoksilisuse täielikuks hindamiseks. Teiste somatropiini preparaatidega läbi viidud reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ei leitud tõendeid kõrvaltoimete suurenenud riskist embrüole või lootele. Inimestel kasutatavaid terapeutilisi annuseid ületavate annuste puhul esines kahjulikku toimet isaste ja emaste rottide ja isaste koerte paljunemisvõimele, seda tõenäoliselt häirete tõttu hormonaalses regulatsioonis. Küülikutel ja ahvidel kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Pikaajalisi kartsinogeensusuuringuid Somatropin Biopartners'iga ei ole teostatud. Spetsiifiliselt loomade taluvusele suunatud uuringuid, kus hinnatakse subkutaanset manustamist, ei ole teostatud,

kuid korduvtoksilisuse uuringute andmed näitavad, et süsteemsetel esinemas paistetust ja põletikulisi infiltreid.

6. FARMATSEUTILISEERITAVAD ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

naatriumhüaluroonaat

muna fosfolipiidid

naatriumdivesinikfosfaat, veevaba

dinaatriumfosfaat, veevaba.

Lahusti:

keskmise ahelaga triglütseriidid.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: mikrobioloogilisest seisukohast tuleb lahus kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Ravimpreparaadi säilitamistingimused pärast manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber: Klaasviaal (tüüp I), suletud punnkorgi (butüülkummist) ning helerohelise eemaldatava, alumiinium-plastikust kattega.

Lahusti: Klaasviaal (tüüp I), suletud punnkorgi (butüülkummist) ning alumiinium-plastikust kattega.

Ühest pulbriga viaalist saadakse 10 mg somatropiini, iga viaal lahustiga sisaldab 1,5 ml vedelikku.

Pakendi suurused:

1 viaal pulbriga ja 1 viaal lahustiga.

4 viaali pulbriga ja 4 viaali lahustiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamiskõlblikuks muutmine

Somatropin Biopartners 10 mg tuleb muuta manustamiskõlblikuks 0,7 ml lahustiga.

Suspensioon peab olema ühtlane ja valge.

10 mg viaal sisaldab somatropiini pulbri liiga, mis tagab kuni 10 mg (0,5 ml suspensiooni) manustamiskõlblikuks muudetud somatropiiniannuse kättesaadavuse.

Iga viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ettevalmistatud suspensiooni steriilsuse tagamiseks tuleb manustamiskõlblikuks muutmisel ja lahjendamisel rakendada aseptilisi meetmeid. Lahustiviaal tuleb soojendada toatemperatuurini ning pulbriviaali tuleb koputada ja raputada veendumaks, et pulber ei kinnitu viaali seintele. Pärast katete eemaldamist mõlemalt viaalilt tuleb kummikorgid puhastada alkoholis niisutatud vatiga. Lahusti viaalist väljatõmbamiseks tuleb kasutada 1 ml gradueeritud süstalt, millel on 19 G või suurema läbimõõduga nõel. Süstlasse tuleb tõmmata vajaliku süstelahusti hulga võrdses koguses õhku, mis tuleb lahustiviaali süstida; see lihtsustab lahusti süstlasse tõmbamist. Viaal koos sisestatud süstlaga tuleb põhjaga ülespoole pöörata nii, et nõel jääb lahustisse. Õhumullide eemaldamiseks tuleb õrnalt süstlale koputada. Kolbi tuleb õrnalt ülespoole suruda, kuni kõik mullid on süstlast ja nõelast eemaldatud. Süstlasse tuleb tõmmata õiges koguses süstelahustit (vt ülaltoodud tabel) ning seejärel nõel viaalist välja tõmmata. Allesjäänud lahustit ei tohi kasutada teise preparaadi valmistamiseks.

Kogu süstlas olev vedelik tuleb süstida pulbriviaali, hoides nõela vastu viaali sisesena. Viaali tuleb hoolikalt loksutada, kuni selle sisu on täielikult lahustunud; samas tuleb vältida kummikorgi vastu puutumist. Segamiseks kulub tavaliselt 60 sekundit, mõnikord kuni 90 sekundit. Loksutamine tuleb lõpetada alles siis, kui suspensioon on ühtlane, valge ja kogu viaali põhjas olev pulber on lahustatud. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim viivitamatult ära kasutada, enne kui suspensioon sadestub. Kui ravimit kohe ei kasutata, tuleb suspensiooni vahetult enne süstimist uuesti manustamiskõlblikuks muuta. Vajalik kogus ravimit tuleb tõmmata steriilsesse süstlasse, kasutades selleks 26 G nõela: viaal koos sisestatud süstlaga tuleb pöörata põhjaga ülespoole ning nõelaots peab ulatuma suspensiooni, mis tuleb aeglaselt süstlasse tõmmata. Väikeste õhumullide eemaldamiseks tuleb õrnalt süstlale koputada. Pulber peab enne manustamist olema ühtlaselt suspendeeritud. Süstalt tuleb hoida nõelaga ülespoole ning õrnalt kolvi vajutada, kuni nõela tippu tekib väike tilk. Süstekoht tuleb puhastada alkoholis niisutatud vatiga ning suspensioon tuleb ära süstida 5 sekundi jooksul.

Üksikasjalik teave selle ravimpreparaadi manustamise kohta on toodud patsiendi infolehe 3. jaotises.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Saksamaa
Tel: +49 (0) 7121 948 7756
Faks: +49 (0) 7121 346 255
e-post: info@biopartners.de

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/849/004
EU/1/13/849/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. august 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Somatropin Biopartners 20 mg toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ühest viaalist saadakse 20 mg somatropiini* (vastab 60 RÜ-le).

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml suspensiooni 20 mg somatropiini (20 mg/ml).

*toodetud *Saccharomyces cerevisiae* rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensiooni pulber ja lahusti.

Valge või peaaegu valge pulber. Lahusti on õline läbipaistev vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Somatropiin Biopartners on näidustatud lastel ja noorukitel vanuses 2...18 aastat endogeense kasvuhormooni puudulikkust sekretsioonist tingitud kasvupuudulikkuse pikaajaliseks raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Haigust peab diagnoosima ja ravi alustama ning seda jälgima arst, kellel on piisavalt kogemusi kasvuhormooni puudulikkusega (GHD) patsientide diagnoosimise ning ravimise alal.

Annustamine

Soovitav ja maksimaalne annus on 0,5 mg/kg nädalas ning seda ei tohi ületada. Lastele tuleb Somatropin Biopartners'it manustada subkutaanselt, kontsentratsioonis 20 mg/ml. Annustamisjuhised leiate allolevas tabelis.

Maksimaalset süstemahtu 1 ml süstekoha kohta, mis vastab 20 mg somatropiinile, ei ole soovitatav ületada.

Lastele, kes kaaluvad kuni 20 kg, on saadaval Somatropin Biopartners 10 mg toimeainet prolungeeritult vabastav süstesuspensiooni pulber ja lahusti.

Ühest suspensiooniviaalist saadav maksimaalne kogus somatropiini on 20 mg, millest piisab manustamiseks lastele, kelle kehakaal on kuni 40 kg. Lastel, kes kaaluvad üle 40 kg, võib kasutada kahte viaali (10 mg ja 20 mg viaal või kaks 20 mg viaali) vastavalt kehakaalule, nagu on näidatud

allolevas tabelis. Maksimaalne süstemaht süstekoha kohta ei tohi ületada 1 ml. Seetõttu, kuna manustamisele läheb rohkem kui 1 ml suspensiooni, tuleb üle 40 kg kaaluvate laste süstemaht jagada kahe süstekoha vahel võrdseteks osadeks.

Konverteerimine patsiendi kehakaalu alusel annusteks, viaalide arvuks, kogu süstemahtuks ja süstete arvuks lastel

Patsiendi kehakaal (kg)	Annus (mg)	Ühe annuse valmistamiseks vajaminev viaalide ja lahusti kogus*	Süstemaht (ml)	Süstide arv annuse kohta
4	2	Üks 10-mg viaal manustamiseksõblikuks muudetud 0,7 ml lahustiga	0,1	1
6	3		0,15	
8	4		0,2	
10	5		0,25	
12	6		0,3	
14	7		0,35	
16	8		0,4	
18	9		0,45	
20	10		0,5	
22	11		0,55	
24	12	Üks 20-mg viaal manustamiseksõblikuks muudetud 1,2 ml lahustiga	0,6	
26	13		0,65	
28	14		0,7	
30	15		0,75	
32	16		0,8	
34	17		0,85	
36	18		0,9	
38	19		0,95	
40	20		1,0	
42	21	Üks 10-mg viaal manustamiseksõblikuks muudetud 0,7 ml lahustiga ja üks 20-mg viaal manustamiseksõblikuks muudetud 1,2 ml lahustiga	1,05	2
44	22		1,1	
46	23		1,15	
48	24		1,2	
50	25		1,25	
52	26		1,3	
54	27		1,35	
56	28		1,4	
58	29		1,45	
60	30		1,5	
62	31	Kaks 20-mg viaali, mõlemad manustamiseksõblikuks muudetud 1,2 ml lahustiga	1,55	
64	32		1,6	
66	33		1,65	
68	34		1,7	
70	35		1,75	
72	36		1,8	
74	37		1,85	
76	38		1,9	
78	39		1,95	
80	40		2,0	

* Iga viaal sisaldab ületäitena somatropiini pulbri lisakogust, mis tagab vajaliku kokkusegatud somatropiiniannuse manustamise (vt lõik 6.6).

Ravi tuleb jätkata kuni täispikkuse saavutamiseni või kuni epifüüsi sulgumiseni.

Juhtudel, kus lapsepõlves tekkinud GHD jätkub ka täiskasvanueas, tuleb ravi jätkata kuni täieliku somaatilise arengu (nt kehakuju, luumass) saavutamiseni. Jälgimise huvides on üheks üleminekuperioodi ravieesmärgiks normaalse maksimaalse luumassi määratlemise T-skoor > -1 (st standarditud keskmine täiskasvanu maksimaalse luumass, mõõdetuna kaksikenergeetilise röntgenabsorptsiomeetria abil, arvestades soo ja etnilise kuuluvusega). Pärast normaalse maksimaalse luumassi saavutamist tuleb patsiendid kliinisel vajadusel üle viia täiskasvanute Somatropin Biopartners'ile. Sel juhul tuleb järgida täiskasvanutele ettenähtud annustamissoovitusi.

Patsientide erirühmad

Neeru- või maksakahjustus

Antud hetkel andmed neeru- või maksakahjustusega patsientide kohta puuduvad ja soovitusi annustamise kohta pole võimalik anda.

Lapsed (vanuses alla 2 aasta)

Somatropin Biopartners'it ei tohi kasutada lastel vanuses alla 2 aasta.

Manustamisviis

Patsient või hooldaja peavad saama väljaõppe, mis tagab arusaamise manustamisprotseduurist, enne kui neid lubatakse (endale) süstida.

Somatropin Biopartners manustatakse subkutaanselt kord nädalas. Süst tuleb teha vahetult pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Subkutaanne süst tuleb kohalduvuse tagamiseks teha alati ühel ja samal kellaajal ning lipoatroofia vältimiseks tuleb vahetada süstek kohta.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigis 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Somatropiini ei tohi manustada ühelgi juhul, kui esineb aktiivne kasvajaoline haigus. Enne kasvuhormooni ravikuuri alustamist peavad intrakraniaalsed kasvaja olema inaktiivsed ja kasvajaavastane ravi peab olema lõpule viidud. Kasvaja aktiveerumise korral tuleb ravi katkestada.
- Somatropiini ei tohi kasutada kasvu edendamiseks lastel, kellel epifüüsid on sulgunud.
- Somatropin-ravi ei tohi alustada patsientidel, kes on avatud südame- või kõhuõõneoperatsioonide, hulgitrauma, ägeda hingamispuudulikkuse või sarnaste seisundite järgsete tüsistuste tõttu ägedas kriitilises seisundis.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pahaloomulised kasvaja

Patsiente, kellel on anamneesis pahaloomulised kasvaja, tuleb korrapäraselt kontrollida haiguse edenemise või taastekke suhtes.

Ei ole tõendeid, mis näitaksid, et kasvuhormooni puudulikkuse asendusravi mõjutab koljusiseste kasvaja retsidiivumise kiirust või taasteket, kuid standardne kliiniline praktika nõuab varasema hüpofüüsi patoloogiaga patsientidel regulaarset hüpofüüsi pildidiagnostilist uuringut. Nendel

patsientidel soovitatakse enne kasvuhormooni puudulikkuse asendusravi alustamist teostada ravieelne skaneerimine.

Eelnevate pahaloomuliste kasvajatega lapsi ohustab suurenenud risk sekundaarsete kasvajatate tekkeks kasvuhormoonravi ajal, eriti kui esmase pahaloomulise kasvaja ravis rakendati radioteraapiat. Neid patsiente tuleb nõustada riskide osas enne ravi alustamist.

Healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon

Tugevate või korduvate peavalude, nägemishäirete, iivelduse ja/või oksendamise korral on soovitatav teha silmapõhjade uuring papillödeemi avastamiseks. Kui papillödeemi esinemine on kinnitust leidnud, tuleb kaaluda healoomulise intrakraniaalse hüpertensiooni diagnoosi ning vajadusel tuleb ravi kasvuhormooniga katkestada. Praegu on liiga vähe andmeid, et anda juhiseid kasvuhormooniga ravi jätkamise kohta patsientidele, kellel intrakraniaalne hüpertensioon on taandunud. Kui kasvuhormooni manustamist alustatakse uuesti, on vajalik patsiendi hoolikas jälgimine intrakraniaalse hüpertensiooni võimalike sümptomite suhtes.

Insuliinitundlikkus

Kuna inimese kasvuhormoon (hGH) võib põhjustada insuliinresistentsust ning hüperglükeemiat, tuleb selle ravimpreparaadiga ravitavaid patsiente jälgida glükoositalumatuse suhtes. Kui somatropiini hakatakse manustama olemasoleva suhkurtõvega patsiendile, võib vajalikuks osutuda diabeediravi korrigeerimine. Suhkurtõve, glükoositalumatuse või muude diabeedi riskiteguritega patsiente tuleb somatropiinravi ajal hoolikalt jälgida.

Kilpnäärme funktsioon

Kasvuhormoon suurendab T4 kilpnäärmevälist konversiooni T3-ks, mille tulemuseks võib olla T4 kontsentratsiooni vähenemine ning T3 kontsentratsiooni suurenemine seerumis. Tsentraalse subkliinilise hüpötüreoidismiga patsientidel võib pärast kasvuhormooniga ravi algatamist välja kujuneda hüpötüreoidism. Hüpötüreoidismi puudulik ravi võib takistada optimaalset ravivastust somatropiini suhtes.

Türoksiiniga asendusravi saavatel patsientidel võib välja kujuneda hüpertüreoidism. Seetõttu tuleb kõigil patsientidel hoolikalt jälgida kilpnäärme funktsiooni.

Neerupealise funktsioon

Ravi kasvuhormooniga võib orgaanilise GHD või idiopaatilise panhüpopituitarismiga patsientidel soodustada neerupealise puudulikkuse väljakujunemist ja potentsiaalselt letaalselt neerupealise kriisi. Seetõttu on ülioluline hinnata glükokortikoidide lähte- ja stressiannust, mille kohandamine võib vajalikuks osutuda kasvuhormooni ravi algatamisel.

Muud ettevaatusabinõud

See ravimpreparaat ei ole näidustatud Prader-Willi sündroomist tingitud kasvupeetusega patsientide raviks, välja arvatud juhul, kui patsientidel lisandub veel ka GHD diagnoos. Pärast ravi alustamist kasvuhormooniga on esinenud uneapnoe ja äkksurma juhtumeid Prader-Willi sündroomiga patsientidel, kellel esines üks või mitu alljärgnevat riskitegurit: äge rasvumine, anamneesis ülemiste hingamisteede obstruktsioon või uneapnoe või tundmatu hingamisteede infektsioon.

Pärast juhuslikku lihasesse süstimist võib tekkida hüpopglükeemia.

Endokriinsete häirete, sealhulgas GHD-ga lastel võib sagedamini tekkida reieluu epifüüsi nihkumist. Tuleb uurida igat last, kes hakkab kasvuhormooniga ravimisel lonkama.

Soovitavat laste nädalast annust (st 0,5 mg/kg nädalas) ei tohi ületada, kuna kogemused suuremate annustega on selles patsientide rühmas piiratud.

Leukeemia

Väga väikesel arvul GHD-ga patsientidest, kellest mõnda on ravitud somatropiiniga, on tekkinud leukeemia. Kuid ei ole tõendeid, et leukeemia esinemissagedus suureneks kasvuhormooni saajatel ilma soodustavate teguriteta.

Skolioos

Kiiresti kasvavatel patsientidel võib tekkida skolioos. Kuna somatropiin kiirendab kasvu, tuleb patsiente, kellel on anamneesis skolioos ja keda ravitakse kasvuhormoonidega, jälgida skolioosi progresseerumise osas. Samas ei ole teada, et ravi kasvuhormooniga suurendaks skolioosi esinemissagedust või raskust.

Antikehad

Mõnedel patsientidel võivad selle ravimpreparaadi vastu välja kujuneda antikehad. Somatropin Biopartners on põhjustanud antikehade teket u 33% lastest. Nende antikehade sidumisvõime on väike ja kliinilisi muutusi seoses nende tekkega ei ole täheldatud. Patsiente, kelle kasvuvastust ei ole võimalik muul viisil põhjendada, võib analüüsida somatropiinivastaste antikehade suhtes.

Süstekoha reaktsioonid

Ligikaudu 43% lastest teatati süstekohaga seotud reaktsioonidest, milleks oli enamjuhtudel süstekoha paistetus. Mõnedel patsientidel katkestati ravi süstekoha reaktsioonide tõttu, vt lõik 4.8.

Abiained

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Intensiivne glükokortikoidravi pärsib hGH kasvu edendavat toimet. Samaaegset glükokortikoidravi saavate patsientide annused tuleb hoolikalt kohandada, et vältida kasvu pidurdavat toimet.

Kasvuhormoon suurendab türoksiini (T4) kilpnäärmevälist konversiooni trijoodtüroniini (T3) ja võib seega ilmsiks tuua algava hüpotüreoidismi. Seetõttu võib vajalikuks osutuda türoksiini asendusravi alustamine või kohandamine.

Kasvuhormoon pidurdab kortisooni konversiooni kortisooliks ja võib seega ilmsiks tuua eelnevalt tuvastamata tsentraalse hüpoadrenalismi või tühistada glükokortikoidide madalate asendusannuste mõju.

Suhkurtõve tõttu insuliinravi saavaid patsiente tuleb somatropiinravi aja hoolikalt jälgida. Kuna hGH võib esile kutsuda insuliiniresistentsuse, võib vajalikuks osutuda insuliiniannuse kohandamine.

Somatropiini manustamine võib suurendada tsütokroom P450 isoensüümide kaudu metaboliseeruvate ainete kliirensit. Suureneda võib tsütokroom P450 3A4 kaudu metaboliseeruvate ainete (nt suguhormoonid, kortikosteroidid, krambivastased ravimid ja tsüklosporiin) kliirens, mille tulemusena väheneb nende sisaldus plasmas. Selle kliiniline tähtsus on teadmata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Somatropin Biopartners'it ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Selle ravimpreparaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Väga piiratud andmed kokkupuutest teiste somatropiini preparaatidega raseduse alguses ei näidanud kahjulikku mõju rasedusele. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Normaalse raseduse ajal langeb ajuripatsis toodetava kasvuhormooni tase märkimisväärselt pärast 20. gestatsiooninädalat ning 30. nädalaks asendub see peaaegu täielikult platsentaarse kasvuhormooniga. Seda silmas pidades ei ole tõenäoline, et kasvuhormooni puudulikkusega naistel on somatropiini asendusravi jätkamine raseduse kolmandal trimestril vajalik. Somatropin Biopartners'it ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Kliinilisi uuringuid Somatropin Biopartners'it sisaldavate ravimitega ei ole imetavatel naistel läbi viidud. Ei ole teada, kas somatropiin või selle metaboliidid erituvad rinnapiima, aga somatropiini imendumine intaktse valguna imiku seedetraktist on äärmiselt ebatõenäoline. Selle ravimpreparaadi manustamisel imetavatele naistele tuleb olla ettevaatlik.

Fertiilsus

Loomkatsed teiste somatropiini preparaatidega on näidanud kahjulikku toimet, kuid olemasolevad mittekliinilised andmed ei ole inimestel kasutamise kohta kindlate järelduste tegemiseks piisavad (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Somatropiinil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes osales ligikaudu 530 Somatropin Biopartners'iga ravitud patsienti. Kõrvaltoimete ilmnemisel olid need enamasti mööduvad ning raskusastmelt kerged või mõõdukad. Somatropin Biopartners'i ohutusprofiil kattub suures osas kord päevas manustatava kasvuhormooniravi üldtuntud ohutusprofiiliga. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on süstekoha reaktsioonid, perifeerne turse, peavalu, müalgia, artralgia, paresteesia, hüpotüreoidism ja vaba türoksiini hulga langus.

Kõrvaltoimete loend tabeli kujul

Somatropin Biopartners'iga läbi viidud 12-kuuses kontrollitud kliinilises võrdlusuuringus ja annuse leidmise uuringus osalenud 178-l varem ravi mittesaanud lapsel, kellel oli endogeense kasvuhormooni puudulikkust sekretsioonist tingitud kasvupuudulikkus, teatati alljärgnevatest kõrvaltoimetest. Täiendavad teated, mis tuginevad igapäevase kasvuhormooniravi kohta avaldatud andmetel, on märgitud tärniga.

Alltoodud kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

Immuunsüsteemi häired

Väga sage: kasvuhormoonivastaste antikehade teke (33%), vt „Immunogeensus“ alalõigus „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Endokriinsüsteemi häired

Sage: hüperkortisolism (7,7%), hüpötüroidism (2,2%), neerupealise koore puudulikkus (3,3%), TCH puudulikkusest tingitud hüpötüreoos (2,6%), vaba türoksiini hulga langus (4,4%), vere TSH tõus (2,2%)

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: kerge hüperglükeemia*

Teadmata: insuliiniresistentsus*

Psühhiaatrilised häired

Väga harv: unetus*

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu (4,4%), letargia (1,1%), pearinglus (2,6%)

Harv: paresteesia*

Vaskulaarsed häired

Harv: hüpertensioon*

Seedetrakti häired

Sage: oksendamine (1,1%), kõhuvalu (1,1%)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: pigmentatsioonihäire (1,1%)

Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused

Sage: artralgia (1,1%), valu jäsemetes (5,1%)

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harv: günekomastia*

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: süstekoha paistetus (30,8%)

Sage: valu süstekohas (9,9%), süstekoha värvimuutus (8,8%), erüteem süstekohas (7,7%), valulised sõlmed süstekohas (4,4%), reaktsioon süstekohas (1,1%), süstekoha kuumenemine (1,1%), püreksia (2,6%), turse (paikne ja generaliseerunud)*

Uuringud

Sage: vere kortisoolisisalduse langus (2,2%)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Süstekoha reaktsioonid

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed lastel olid süstekohaga seotud reaktsioonid, mis olid valdavalt kerged kuni mõõdukad. Mõnedel patsientidel katkestati ravi süstekoha reaktsioonide tõttu.

Immunogeensus

Kesktes pediaatrilises uuringus täheldati 33% patsientidest kahel või enamal järjestikusel visiidil immuunvastust somatropiinile. Toimet efektiivsusele või ohutusele ei täheldatud. Ei ole tõenäoline, et immuunvastused Somatropin Biopartners'ile on kliiniliselt olulised.

Aeg-ajalt leiti selle ravimpreparaadiga ravitud patsientidel anti- peremeesraku valkude (anti-S. *Cerevisiae*) antikehi, mille hulk sarnanes normaalsetel ravimata inimestel leitud. Selliste madala seondumisvõimega antikehade teke ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Äge üleannustamine võib põhjustada esialgu hüpoglükeemiat ja seejärel hüperglükeemiat. Toimeaine prolongeeritud vabastamise tõttu võib kasvuhormooni maksimaalset kontsentratsiooni oodata umbes 15 tundi pärast süsti, vt lõik 5.2. Pikaajaline üleannustamine võib põhjustada gigantismi ja/või akromegaalia nähte ja sümptomeid, mis on iseloomulikud hGH üleproduktiooni korral.

Ravi on sümptomaatiline ja toetav. Somatropiini üleannustamise vastu antidooti ei ole. Üleannustamisjärgselt on soovitatav jälgida kilpnäärmefunktsiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hüpofüüsi ja hüpotaalamuse hormoonid ning analoogid, somatropiin ja somatropiini agonistid, ATC-kood: H01AC01

Selles ravimpreparaadis sisalduv somatropiin on DNA rekombinanttehnoloogiaga saadud polüpeptiidhormoon. Sellel on 191 aminohappeääki ja molekulmass on 22 125 daltonit. Toimeaine aminohappejärjestus on identne hüpofüüsist pärineva hGH omaga. Ravimis sisalduvat somatropiini sünteesitakse pärmirakkudes (*Saccharomyces cerevisiae*).

Toimemehhanism

Somatropiini bioloogilised toimed on võrdväärsed hüpofüüsist pärineva hGH toimetega.

Somatropiini kõige tähtsam toime lastel on pikkade luude kasvuplaatide stimuleerimine. Lisaks sellele soodustab see tsellulaarsete valkude sünteesi ja lämmastiku retentsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

Somatropiin stimuleerib lipiidide metabolismi, suurendab rasvhapete ja kõrge tihedusega lipoproteiin-(HDL)-kolesterooli sisaldust ning vähendab üldkolesterooli sisaldust plasmas.

Somatropiinaravil on kasulik toime organismi koostisele GHD-ga patsientidel seetõttu, et keha rasvavarud vähenevad ja lihassmass suureneb. Pikaajaline ravi kasvuhormooni puudulikkusega patsientidel suurendab luu mineraalset tihedust.

Somatropiin võib põhjustada insuliiniresistentsust. Suurtes annustes võib somatropiin häirida glükoositaluvust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Randomiseeritud paralleelrühmadega mitmekeskuselises III faasi uuringus randomiseeriti 178 last vanuses 3...12 aastat, kellel oli orgaaniline ja/või idiopaatiline GHD, 12-ks kuuks kas kord nädalas manustatava Somatropin Biopartners'i (0,5 mg/kg nädalas) või kord päevas manustatava rekombinantse hGH (0,03 mg/kg päevas) rühma. Tulemused näitasid, et esmase tulemusnäitaja osas, milleks oli kasvukiirus pärast 12 kuud, oli kord nädalas manustatud Somatropin Biopartners samaväärne kord päevas manustatud rekombinantse hGH-ga. Sarnaste tulemusteni jõuti kõigi teiste hinnatud parameetrite lõikes, sh pikkuse SDS (standardhälbe skoor) luude areng, IGF-I ja IGF BP-3. Somatropin Biopartners'it saavatel lastel täheldati võrreldes igapäevaselt rekombinantset kasvuhormooni saavate lastega suuremat (mitte tõsiste) süstekoha reaktsioonide ning (mitteneutraliseerivate) antikehade tekke esinemissagedust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.8).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast korduvat iganädalast subkutaanset, toimeainet prolongeeritult vabastava somatropiini 0,5 mg/kg manustamist GHD-ga eelpuberteedieas lastele olid hGH plasma C_{max} ja t_{max} vastavalt u 60,7 ng/ml ja 12,0 h. Üldiselt tõusid GHD-ga eelpuberteedieas laste C_{max} ja AUC u proportsionaalselt annusevahemikus 0,2...0,7 mg/kg. Lõplik poolväärtusaeg lastel oli u 7,4 h, mis eeldatavasti kajastab aeglast imendumist süstekohast.

Pärast Somatropin Biopartners'i manustamist oli t_{max} hilisem ja poolväärtusaeg pikem kui pärast viivitamatult toimeainet vabastatava ravimi manustamist kord päevas samadele isikutele, mis kajastab hGH aeglasemat ja pikaajalisemat vabanemist Somatropin Biopartners'i süstekohast.

Jaotumine

Selle ravimpreparaadi mitme annuse manustamise järgselt ei ole hGH akumulatsiooni täheldatud.

Biotransformatsioon ja eritumine

HGH ainevahetus hõlmab klassikalist valkude katabolismi nii maksas kui neerudes.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised farmakokineetilised ja farmakodünaamilised uuringud koertel ja noortel ahvidel näitasid, et Somatropin Biopartners vabastas rekombinantset hGH prolongeeritult ning tõstis seerumi IGF-I-d kuni 5...6 päevaks.

Mittekliinilistel andmetel, mis tuginevad konventsionaalsetel korduvannuse toksilisuse ja genotoksilisuse uuringutel, eriline oht inimestele puudub.

Selle ravimpreparaadiga läbi viidud loomuuuringutest ei piisa võimaliku reproduktsioonitoksilisuse täielikuks hindamiseks. Teiste somatropiini preparaatidega läbi viidud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei leitud tõendeid kõrvaltoimete suurenenud riskist embrüole või lootele. Inimestel kasutatavaid terapeutilisi annuseid ületavate annuste puhul esines kahjulikku toimet isaste ja emaste rottide ja isaste koerte paljunemisvõimele, seda tõenäoliselt häirete tõttu hormonaalses regulatsioonis. Küülikutel ja ahvidel kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Pikaajalisi kartsinogeensusuuringuid Somatropin Biopartners'iga ei ole teostatud. Spetsiifiliselt loomade taluvusele suunatud uuringuid, kus hinnatakse subkutaanset manustamist, ei ole teostatud,

kuid korduvtoksilisuse uuringute andmed näitavad, et süsteemsetel esinemas paistetust ja põletikulisi infiltreid.

6. FARMATSEUTILISEERITAVAD ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

naatriumhüaluroonaat

muna fosfolipiidid

naatriumdivesinikfosfaat, veevaba

dinaatriumfosfaat, veevaba.

Lahusti:

keskmise ahelaga triglütseriidid.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: mikrobioloogilisest seisukohast tuleb lahus kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Ravimpreparaadi säilitamistingimused pärast manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber: Klaasviaal (tüüp I), suletud punnkorgi (butüülkummist) ning rohelise eemaldatava, alumiinium-plastikust kattega.

Lahusti: Klaasviaal (tüüp I), suletud punnkorgi (butüülkummist) ning alumiinium-plastikust kattega.

Ühest pulbriga viaalist saadakse 20 mg somatropiini, iga viaal lahustiga sisaldab 1,5 ml vedelikku.

Pakendi suurused:

1 viaal pulbriga ja 1 viaal lahustiga.

4 viaali pulbriga ja 4 viaal lahustiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamiskõlblikuks muutmise

Somatropin Biopartners 20 mg tuleb suspendeerida muuta manustamiskõlblikuks 1,2 ml lahustiga.

Suspensioon peab olema ühtlane ja valge.

20 mg viaal sisaldab somatropiini pulbri liiga, mis tagab kuni 20 mg (0,5 ml suspensiooni) manustamiskõlblikuks muudetud somatropiiniannuse kättesaadavuse.

Iga viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ettevalmistatud suspensiooni steriilsuse tagamiseks tuleb manustamiskõlblikuks muutmisel ja lahjendamisel rakendada aseptilisi meetmeid. Lahustiviaal tuleb soojendada toatemperatuurini ning pulbriviaali tuleb koputada ja raputada veendumaks, et pulber ei kinnitu viaali seintele. Pärast katete eemaldamist mõlemalt viaalilt tuleb kummikorgid puhastada alkoholis niisutatud vatiga. Lahusti viaalist väljatõmbamiseks tuleb kasutada 1 ml gradueeritud süstalt, millel on 19 G või suurema läbimõõduga nõel. Süstlasse tuleb tõmmata vajaliku süstelahusti hulga võrdses koguses õhku, mis tuleb lahustiviaali süstida; see lihtsustab lahusti süstlasse tõmbamist. Viaal koos sisestatud süstlaga tuleb põhjaga ülespoole pöörata nii, et nõel jääb lahustisse. Õhumullide eemaldamiseks tuleb õrnalt süstlale koputada. Kolbi tuleb õrnalt ülespoole suruda, kuni kõik mullid on süstlast ja nõelast eemaldatud. Süstlasse tuleb tõmmata õiges koguses süstelahustit (vt ülaltoodud tabel) ning seejärel nõel viaalist välja tõmmata. Allesjäänud lahustit ei tohi kasutada teise preparaadi valmistamiseks.

Kogu süstlas olev vedelik tuleb süstida pulbriviaali, hoides nõela vastu viaali sisesena. Viaali tuleb hoolikalt loksutada, kuni selle sisu on täielikult lahustunud; samas tuleb vältida kummikorgi vastu puutumist. Segamiseks kulub tavaliselt 60 sekundit, mõnikord kuni 90 sekundit. Loksutamine tuleb lõpetada alles siis, kui suspensioon on ühtlane, valge ja kogu viaali põhjas olev pulber on lahustatud. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim viivitamatult ära kasutada, enne kui suspensioon sadestub. Kui ravimit kohe ei kasutata, tuleb suspensiooni vahetult enne süstimist uuesti manustamiskõlblikuks muuta. Vajalik kogus ravimit tuleb tõmmata steriilsesse süstlasse, kasutades selleks 26 G nõela: viaal koos sisestatud süstlaga tuleb pöörata põhjaga ülespoole ning nõelaots peab ulatuma suspensiooni, mis tuleb aeglaselt süstlasse tõmmata. Väikeste õhumullide eemaldamiseks tuleb õrnalt süstlale koputada. Pulber peab enne manustamist olema ühtlaselt suspendeeritud. Süstalt tuleb hoida nõelaga ülespoole ning õrnalt kolvile vajutada, kuni nõela tippu tekib väike tilk. Süstekoht tuleb puhastada alkoholis niisutatud vatiga ning suspensioon tuleb ära süstida 5 sekundi jooksul.

Üksikasjalik teave selle ravimpreparaadi manustamise kohta on toodud patsiendi infolehe 3. jaotises.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Saksamaa
Tel: +49 (0) 7121 948 7756
Faks: +49 (0) 7121 346 255
e-post: info@biopartners.de

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/849/006
EU/1/13/849/007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. august 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(AD)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

LG Life Sciences, Ltd.
129, Seokam-ro
Iksan-si, Jeollabuk-do
Lõuna-Korea

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

BIOTON S.A.
Macierzysz, 12, Poznanska, Str.,
05-850 Ozarow Mazowiecki,
Poola

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusuanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusuandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusuande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND SOMATROPIN BIOPARTNERS 2 MG

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Somatropin Biopartners 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti
somatropiin
Täiskasvanutele

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Ühest pulbrivialist saadakse 2 mg somatropiini (6 RÜ). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 0,2 ml suspensiooni 2 mg (10 mg/ml).

3. ABIAINED

Pulber: naatriumhüaluronaat, muna fosfolipiidid, naatriumdihüdrogeenfosfaat (veevaba),
dinaatriumfosfaat (veevaba).
Lahusti: keskmise ahelaga triglütseriidid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti

4 vialli, igas 2 mg pulbrit
4 vialli, igas 1,5 ml lahustit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Kord nädalas
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

See toode tuleb ära kasutada kohe pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/849/001 4 pulbrivialli ja 4 lahustivialli

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Somatropin Biopartners 2 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAAL 2 MG

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Somatropin Biopartners 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastav süstesuspensiooni pulber
somatropiin

s.c.

Täiskasvanutele

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 mg (6 RÜ)

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND SOMATROPIN BIOPARTNERS 4 MG

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Somatropin Biopartners 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti
somatropiin
Täiskasvanutele

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Ühest pulbrivialist saab 4 mg somatropiini (12 RÜ). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 0,4 ml suspensiooni 4 mg (10 mg/ml).

3. ABIAINED

Pulber: naatriumhüaluronaat, muna fosfolipiidid, naatriumdihüdrogeenfosfaat (veevaba), dinaatriumfosfaat (veevaba).
Lahusti: keskmise ahelaga triglütseriidid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti
4 vialit, igas 4 mg pulbrit
4 vialit, igas 1,5 ml lahustit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Kord nädalas
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
See toode tuleb ära kasutada kohe pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/849/002 4 pulbrivialli ja 4 lahustivialli

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Somatropin Biopartners 4 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAAL 4 MG

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Somatropin Biopartners 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber
somatropiin

s.c.

Täiskasvanutele

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

4 mg (12 RÜ)

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND SOMATROPIN BIOPARTNERS 7 MG

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Somatropin Biopartners 7 mg toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti
somatropiin
Täiskasvanutele

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Ühest pulbrivialist saadakse 7 mg somatropiini (21 RÜ). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 0,7 ml suspensiooni 7 mg (10 mg/ml).

3. ABIAINED

Pulber: naatriumhüaluronaat, muna fosfolipiidid, naatriumdihüdrogeenfosfaat (veevaba), dinaatriumfosfaat (veevaba).
Lahusti: keskmise ahelaga triglütseriidid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti
4 vialit, igas 7 mg pulbrit
4 vialit, igas 1,5 ml lahustit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Kord nädalas
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
See toode tuleb ära kasutada kohe pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/849/003 4 pulbriviaali ja 4 lahustiviaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Somatropin Biopartners 7 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAAL 7 MG

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Somatropin Biopartners 7 mg toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber
somatropiin

s.c.

Täiskasvanutele

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

7 mg (21 RÜ)

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKENDI TEKST SOMATROPIN BIOPARTNERS 10 MG

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Somatropin Biopartners 10 mg toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti
somatropiin
Lastele ja noorukitele (2...18 aastat)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Ühest pulbrivialist saadakse 10 mg somatropiini (30 RÜ). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 0,5 ml suspensiooni 10 mg (20 mg/ml).

3. ABIAINED

Pulber: naatriumhüaluronaat, muna fosfolipiidid, naatriumdihüdrogeenfosfaat (veevaba), dinaatriumfosfaat (veevaba).
Lahusti: keskmise ahelaga triglütseriidid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti
1 vial, sisaldab 10 mg pulbrit
1 vial, sisaldab 1,5 ml lahustit
4 vial, igas 10 mg pulbrit
4 vial, igas 1,5 ml lahustit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Kord nädalas
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

See toode tuleb ära kasutada kohe pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/849/004 1 pulbriviaal ja 1 lahustiviaal
EU/1/13/849/005 4 pulbriviaali ja 4 lahustiviaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Somatropin Biopartners 10 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAAL 10 MG

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Somatropin Biopartners 10 mg toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber
somatropiin

s.c.

Lastele ja noorukitele (2...18 aastat)

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 mg (30 RÜ)

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKENDI TEKST SOMATROPIN BIOPARTNERS 20 MG

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Somatropin Biopartners 20 mg toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti
somatropiin
Lastele ja noorukitele (2...18 aastat)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Ühest pulbrivialist saab 20 mg somatropiini (60 RÜ). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml suspensiooni 20 mg (20 mg/ml).

3. ABIAINED

Pulber: naatriumhüaluronaat, muna fosfolipiidid, naatriumdihüdrogeenfosfaat (veevaba), dinaatriumfosfaat (veevaba).
Lahusti: keskmise ahelaga triglütseriidid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti
20 mg pulbrit viaalis ja 1,5 ml lahustit viaalis
1 viaal, sisaldab 20 mg pulbrit
1 viaal, sisaldab 1,5 ml lahustit
4 viaali, igas 20 mg pulbrit
4 viaali, igas 1,5 ml lahustit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Kord nädalas
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

See toode tuleb ära kasutada kohe pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/849/006 1 pulbriviaal ja 1 lahustiviaal
EU/1/13/849/007 4 pulbriviaali ja 4 lahustiviaali

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Somatropin Biopartners 20 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PULBRIVIAAL 20 MG

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Somatropin Biopartners 20 mg toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber
somatropiin

s.c.

Lastele ja noorukitele (2...18 aastat)

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

20 mg (60 RÜ)

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

LAHUSTIVIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Lahusti Somatropin Biopartners'ile

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1,5 ml keskmise ahelaga triglütseriide

6. MUU

Ravimil on müügiküba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Somatropin Biopartners 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti

Somatropin Biopartners 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti

Somatropin Biopartners 7 mg toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti

Täiskasvanutele

somatropiin

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Somatropin Biopartners ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Somatropin Biopartners'i kasutamist
3. Kuidas Somatropin Biopartners'it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Somatropin Biopartners'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Somatropin Biopartners ja milleks seda kasutatakse

Somatropin Biopartners sisaldab inimese kasvuhormooni, mida tuntakse ka somatropiini nime all. Kasvuhormoon reguleerib rakkude kasvu ja arengut.

Seda ravimit kasutatakse kasvuhormooni vähesuse (puudulikkuse) raviks täiskasvanutel,

- kellel esines kasvuhormooni puudulikkus juba lapsepõlves või
- kellel ei jätku täiskasvanueas piisavalt kasvuhormooni.

2. Mida on vaja teada enne Somatropin Biopartners'i kasutamist

Ärge kasutage Somatropin Biopartners'it,

- kui olete somatropiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on vähk;

- Oelge oma arstile, kui teil on aktiivne kasvaja (vähk). Enne kasvuhormoonravi alustamist peavad kasvajakasvaja olema passiivsed ja vähiravi lõpule viidud. Vähhkasvaja tuvastamisel peatab te arst ravi selle ravimiga.
- kui olete haige tõsise südame- või maooperatsiooni tõttu;
- kui teil ravitakse tõsisele õnnetusjuhtumile järgnenud vigastusi (rohkem kui üks);
- kui teil tekib ootamatult tõsiseid hingamisprobleeme.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Somatropin Biopartners'i kasutamist pidage nõu oma arstiga, kui

- te olete täiskasvanu, keda on lapsepõlves kasvuhormooniga ravitud: teie arst hindab enne ravi taas alustamist/jätkamist uuesti teid kasvuhormooni puudulikkuseosas;
- teil on pärilik Prader-Willi sündroom: teid ei tohi selle ravimiga ravida, välja arvatud juhul, kui teil on ka kasvuhormooni puudulikkus;
- teil on anamneesis kasvaja: teie arst vaatab teid sageli üle veendumaks, et kasvaja ei ole tagasi tulnud;
- teil on sümptomid nagu äge ja korduv peavalu, muutunud nägemine, iiveldus ja/või oksendamine, mida võib põhjustada kasvuhormooni raviga kaasnev koljusisese rõhu tõus;
- teil on orgaaniline kasvuhormooni puudulikkus (kasvuhormooni puudulikkus, mis on tingitud ajuripatsi või hüpotaalamuseks nimetatava ajuosa kahjustusest) või ajuripatsi hormoonide sekretsiooni vähenemine: teie arst kontrollib teie neerupealise hormoonide (glükokortikoidid) taset, mille reguleerimine võib kasvuhormoonravi alustamisel vajalikuks osutuda.

Raviaegne jälgimine

- Teie arst võib kontrollida suhkrusisaldust uriinis ja veres, kuna see ravim võib neid mõjutada.
 - Teie kilpnäärme funktsiooni tuleb regulaarselt kontrollida, kuna see ravim mõjutab kilpnäärmehormoonide sisaldust veres.
- Kui kilpnäärme töös on häireid, ei pruugi see ravim piisavalt hästi toimida.

Lapsed ja noorukid

2...18-aastaste laste ja noorukite ravis tuleb kasutada viaale, mis sisaldavad 10 mg ja 20 mg somatropiini.

Muud ravimid ja Somatropin Biopartners

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Teavitage kindlasti oma arsti, kui võtate ükskõik millist järgnevatest ravimitest. Teie arst võib pidada vajalikuks kohandada Somatropin Biopartners'i või muude ravimite annuseid.

- Kortikosteroidid nagu kortisoon või prednisoloon: ravimid, mis nõrgendavad põletikke või immuunsüsteemi tegevust; kasutatakse siirdatud organite äratõukereaktsiooni vältimiseks või astma ravis.
- Türoksiin: ravim, mida kasutatakse kilpnäärme talitluse languse ravis.
- Insuliin: ravim, mis langetab suhkrusisaldust veres. Teie arst jälgib teid hoolikalt kogu ravi jooksul, kuna see võib insuliini mõju vähendada.
- Suukaudne östrogeen või muud suguhormoonid.
- Epilepsiaravis kasutatavad ravimid.
- Tsüklosporiin: ravim immuunsüsteemi pärssimiseks.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või püüate rasestuda, ei tohi te Somatropin Biopartners'it kasutada.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Imetamise ajal tohib seda ravimit kasutada ainult juhul, kui teie arst peab seda äärmiselt vajalikuks.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Somatropin Biopartners'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Oluline teave mõningate Somatropin Biopartners'i koostisainete suhtes

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Somatropin Biopartners'it kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Seda ravimit süstitakse kord nädalas.

Teie arst arvestab annuse vastavalt allkirjeldatule. Individuaalsed annused võivad varieeruda ja teie arst määrab alati vähima toimiva annuse vastavalt teie spetsiifilistele vajadustele.

Teie arst peab iga 6 kuu järel teie annust kontrollima.

Soovitav algannus on 2 mg somatropiini, süstituna kord nädalas. Naistel, kes võtavad suukaudseid östrogeene, on algannus tavaliselt 3 mg, süstituna kord nädalas.

Teie arst võib alustada väiksema algannusega. Vajadusel tõstab arst järk-järgult annust vastavalt teie individuaalsele ravivastusele ning kasvuteguri IGF-I sisaldusele veres. IGF-I sisaldust veres tuleb regulaarselt jälgida, et hoida seda teie vanusele ja soole kohases normaalvahemikus.

Annuse langetamine võib osutuda vajalikuks:

- patsientidel, kes on üle 60-aastased;
- patsientidel, kellel kujuneb välja vedelikupeetusest tingitud pikaajaline kudede turse või kes kogevad nt torkimistunnet, surinat või sügelust;
- vältimaks karpaalkanali sündroomi teket, kus randmenärv (kesknärv) jääb surve alla, mis võib põhjustada käe tuimust ja valu;
- pärast ravimi pikaajalist kasutamist, seda eriti meestel.

Palun vt ka teisi nõutavaid kohandamisi, mis on ära toodud lõigus 2, „Muud ravimid ja Somatropin Biopartners”.

Manustamisviis

Pärast pulbri ühtlast segamist kaasasoleva lahustiga, süstitakse see ravim naha alla. See tähendab, et suspensioon süstitakse pärast ettevalmistamist lühikese nõelaga naha rasvkoesse. Pärast süstimist vabastatakse kasvuhormoon ligikaudu nädala jooksul aeglaselt teie kehasse.

Süsted tuleb teostada alati samal nädalapäeval ja samal ajal, kuna see lihtsustab meelepidamist.

Kui süstite ravimit ise, näidatakse teile, kuidas süsti ette valmistada ja manustada. Ärge süstige seda ravimit enne, kui olete väljaõppe saanud ning protseduur on teile selge.

Süstige ravimit vastavalt arsti juhiste, kes nõustab teid ka kasutatava annuse osas ning selgitab, kuidas süstida seda annust teile määratud viaalidega. Nahaalune rasvkude süstekohal võib kahaneda, kui te süstite korduvalt samasse kohta. Selle vältimiseks muutke iga kord süstekohta. See annab teie nahale ja nahaalusele piirkonnale võimaluse taastumiseks ühest süstest, enne kui samasse kohta järgmine süst tehakse.

Kui seda ravimit naha alla süstimise asemel kogemata lihasesse süstitakse, võib veresuhkur liigselt langeda. Sel juhul pöörduge oma arsti poole.

Teave Somatropin Biopartners'i isesüstimise kohta

Järgige juhiseid hoolikalt ja samm-sammult.

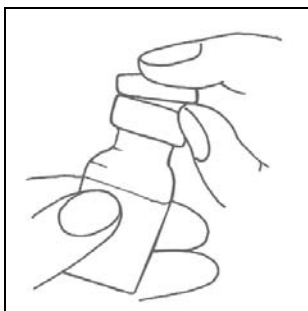
Enne alustamist pange valmis alljärgnev:

- pakendisse kaasapandud
 - Somatropin Biopartners'i toimeainet sisaldav viaal
 - Somatropin Biopartners'i 1,5 ml süstesuspensiooni lahustit sisaldav viaal
- ei ole pakendisse kaasapandud
 - lahusti väljatõmbamiseks: üks steriilne süstal koos 19 G või suurema läbimõõduga nõelaga
 - süstimiseks: üks steriilne süstal koos 26 G läbimõõduga nõelaga
 - alkoholis niisutatud vatitupsud
 - kuiv marli või vatipadjake
 - kleepplaaster
 - kahjutustamiskarp kasutatud süstaldele ja nõeltele

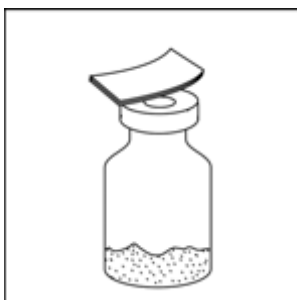
Suspensiooni ettevalmistamine

1. Võtke karp külmutuskapist välja. Enne süste ettevalmistamist peske käed hoolikalt seebi ja veega puhtaks ning kuivatage puhta käterätiga. See aitab vältida infektsiooni.
2. Soojendage lahustiviaal toatemperatuurini, rullides seda õrnalt käte vahel. Koputage ja raputage pulbriviaali veendumaks, et pulber on viaali seinte küljest lahti.

3. Eemaldage mõlemalt viaalilt katted nagu näidatud joonisel 3a. Puhastage mõlema viaali kummikorki alkoholiga niisutatud vatiga (joonis 3b).



Joonis 3a

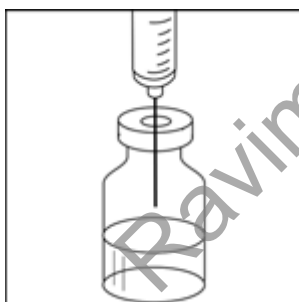


Joonis 3b

4. Lahusti viaalist väljatõmbamiseks kasutage 1 ml gradueeritud süstalt, millel on 19 G või suurema läbimõõduga nõel. Eemaldage nõelakaitse ja tõmmake süstlasse õhku vajaliku süstelahusti hulga võrdses koguses; see lihtsustab lahusti süstlasse tõmbamist.

- 0,4 ml 1 ml gradueeritud süstlasse Somatropin Biopartners 2 mg valmistamiseks
- 0,6 ml 1 ml gradueeritud süstlasse Somatropin Biopartners 4 mg valmistamiseks
- 0,9 ml 1 ml gradueeritud süstlasse Somatropin Biopartners 7 mg valmistamiseks

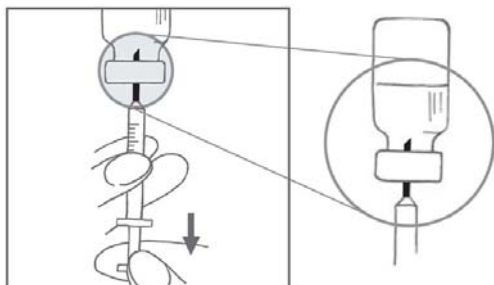
Sisestage nõel lahustiviaali kummikorgi keskele ja süstige kogu õhk viaali.



Joonis

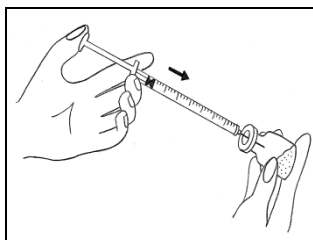
4

5. Pöörake viaal koos süstlaga põhjaga ülespoole ja viige nõela ots lahustisse, nagu näidatud joonisel 5. Tõmmake nõutav kogus lahustit aeglaselt süstlasse. Õhumullide eemaldamiseks koputage õrnalt süstlale. Suruge kolbi õrnalt ülespoole, kuni kõik mullid on süstlast ja nõelast eemaldatud. Jätkake süstla täitmist vajaliku koguse lahustiga, nagu kirjeldatud joonise 4 kohal olevas tekstis. Eemaldage süstlanõel viaalist. Ärge kasutage allesjäänud lahustit teise preparaadi valmistamiseks!



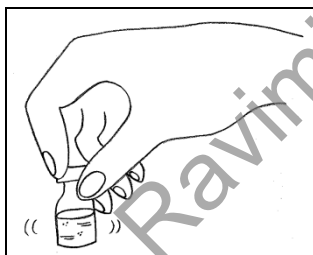
Joonis
5

6. Süstige kogu süstlas olev vedelik pulbriviaali, hoides nõela vastu viaali siseseina. Tõmmake süstal välja ja visake ära.



Joonis
6

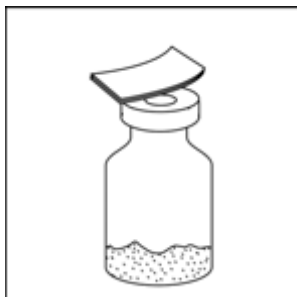
7. Loksutage viaali hoolikalt, kuni selle sisu on täielikult lahustunud; samas tuleb vältida kummikorgi puutumist sõrmedega. Segamiseks kulub tavaliselt 60 sekundit, mõnikord kuni 90 sekundit. Loksutamine tuleb lõpetada alles siis, kui suspensioon on ühtlane, valge ja kogu viaali põhjas olev pulber on lahustatud. Kasutage kohe ära, kuna suspensioon võib seisma jättes sadestuda. Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et seda ei ole võimalik korralikult segada.



Joonis
7

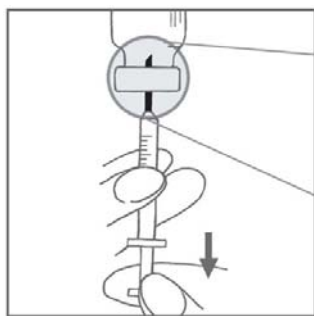
Suspensiooni väljatõmbamine

8. Puhastage kummikorki veel kord uue alkoholis niisutatud vatiga. Võtke uus 26 G nõelaga süstal. Eemaldage nõelakate. Sisestage nõel lahustiviaali kummikorgi keskosa kaudu suspensiooni.



Joonis
8

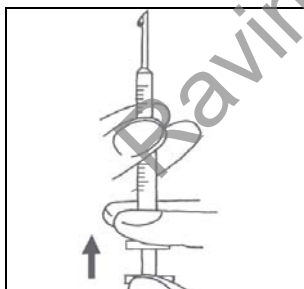
9. Pöörake viaal koos süstlaga põhjaga ülespoole ja viige nõelaots suspensiooni, nagu näidatud joonisel 9. Tõmmake suspensioon aeglaselt süstlasse. Kuna segu on paks, võib süstla täitmine aega võtta. Voolu katkemisel või mullide tekkel koputage sõrmega õrnalt vastu süstalt. Mullidest vabanemiseks vajutage õrnalt kolvile. Seejärel jätkake süstla täitmist arsti soovitatud suspensiooniannusega. Eemaldage süstal viaalist.



Joonis
9

Suspensiooni süstimine

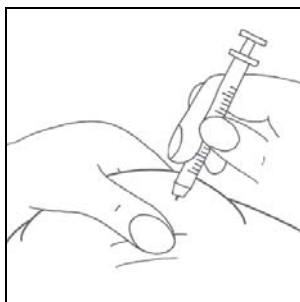
10. Õhumullide eemaldamiseks koputage õrnalt süstlale. Hoidke süstalt püstiasendis. Vajutage õrnalt kolvile, kuni nõela tippu tekib väike tilk.



Joonis
10

11. Puhastage süstekoht uue alkoholis niisutatud vatiga. Ärge puutuge nõela ega laske sel enne süstimist millegagi kokku puutuda.

12. Pigistage õrnalt puhastatud nahka voldi tekitamiseks. Hoidke volti kogu süstimise ajal pöidla ja nimetissõrme vahel. Hoidke kindlalt süstla sõrmehoidikust kinni. Sisestage nõel õige nurga all (90 kraadi) kogupikkuses nahasse, nagu näidatud joonisel 12.



Joonis
12

13. Süstige suspensioon 5 sekundi jooksul nahasse, vajutades õrnalt kolvile, kuni süstal on tühi. Süstimise ajal vabastage aegamööda nahk. Pärast süstimist oodake paar sekundit, seejärel eemaldage nõel kiirelt, hoides kolbi jätkuvalt all. Vajutage kuiva marli või vatipadjakesega õrnalt süstekohale. Kui nahapinnale ilmub verepiisk, hoidke marlit või vatipadjakest veel mõni hetk peal.

Asetage süstekohale kleepplaaster.

Suspensioon on ainult koheseks ja ühekordseks kasutamiseks. Kogu süstimisjärgselt allesjäänud suspensioon tuleb ära visata.

14. Pärast iga ühekordset kasutust kahjutustage ohutult kõik kasutatud süstlanõelad ja süstlad.

Kui te kasutate Somatropin Biopartners'it rohkem kui ette nähtud

Kui te kasutate Somatropin Biopartners'it rohkem kui ette nähtud, pidage nõu oma arstiga. Kui te olete liiga palju ravimit kasutanud, võib teie veresuhkur esialgu liiga madalale langeda. Seejärel võib see liiga kõrgele tõusta. Pikaajaline üleannustamine võib põhjustada kõrvade, nina, huulte, keele ja põsesarnade liigset kasvu.

Kui te unustate Somatropin Biopartners'it kasutada

Seda ravimit kasutatakse kord nädalas. On oluline kasutada iga annust ettenähtud ajal. Kui jätate annuse vahele, pöörduge oma arsti poole, kes aitab uue annustamisskeemi koostada. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Somatropin Biopartners'i kasutamise

Enne ravi lõpetamist pidage nõu oma arstiga. Ravi katkestamine või enneaegne lõpetamine võib vähendada ravi tulemuslikkust.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Täiskasvanutel teatati väga sageli (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st) kõrvaltoimetest nagu vedelikupeetusest tingitud kudede turse, kerge veresuhkru tõus ja peavalu. Kõrvaltoimed olid üldiselt mööduvad ja kerged kuni mõõdukad.

Kasvuhormoonravi ajal on teatatud uute kasvajate tekkest või eelnevalt olemasolevate tuumorite taastekkest. Tekkesagedus ei ole teada, kuid kahtluse korral tuleb arsti poole pöörduda, kuna vajalikuks võib osutuda ravi katkestamine.

Kõrvaltoimed võivad esineda alljärgneva sagedusega.

Sage, võib esineda kuni ühel inimesel 10-st

- viirusnakkus nimega *Herpes simplex*
- nahakäsn (kahjutu nahakasvaja)
- väsimus
- nõrkus, üldine halb enesetunne
- näo turse
- janu
- valu, valu rindkeres, valu süstekohas
- valu seljas, käsivartes, jalgades, õlgades, luudes, liigestes
- unetus
- tundlikkuse vähenemine, tuimus ja surin sõrmedes ja peopesas, mille põhjuseks on kokkusurutud randmenärv (karpaalkanali sündroom)
- pearinglus, unisus
- lihas- või luujäikus, lihasnõrkus, lihasvalu, raskustunne
- kõõluste põletik, liigeste turse, liigeste põletik
- silmade punetus, nägemise nõrgenemine, vertiigo (pearinglus või pööritustunne)
- kiire või ebakorrapärane südame rütm
- kõrge vererõhk
- ninaverejooks
- iiveldus
- bilirubiini (maksas toodetav aine) sisalduse tõus
- sapipõie põletik
- akne, rohkenenud higistamine, nahalööve
- allergilised nahareaktsioonid nagu punetus, ärritus, sügelus
- veri uriinis
- nibuvalu
- neerupealise talitluse langus (võib avalduda väsimusena)
- kilpnäärme talitluse langus
- vere rasvasisalduse tõus
- kehakaalu tõus
- kasvuhormooniga seonduvate ainete (antikehad) moodustumine veres
- kõrvalekalded vereanalüüsi tulemustes, nt muutused vere valgerakkude hulgas või insuliini-, suhkru-, naatriumi- või teatud rasvainete sisalduse suurenemine veres
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testides
- teatud tüüpi healoomuline ajukasvaja (kraniofarüingioom)

Aeg-ajalt, võib esineda kuni ühel inimesel 100-st

- meestel rinna suurenemine

Harv, võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- tõusnud koljusisese rõhu sümptomid nagu ägedad ja korduvad peavalud, nägemishäired, iiveldus ja/või oksendamine

Teadmata, sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- vähenenud ravivastus insuliinile (insuliini resistentsus)

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise

teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Somatropin Biopartners'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil pärast märget „Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata ravimi säilitamise tingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Kõlblikkusaeg pärast lahustiga manustamiskõlblikuks muutmist

See toode tuleb ära kasutada kohe pärast valmis segamist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Somatropin Biopartners sisaldab

Toimeaine on somatropiin.

- **Somatropin Biopartners 2 mg:** ühest pulbriviaalist saadakse 2 mg somatropiini, mis vastab 6 RÜ-le. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 0,2 ml suspensiooni 2 mg somatropiini (10 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 4 mg:** ühest pulbriviaalist saadakse 4 mg somatropiini, mis vastab 12 RÜ-le. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 0,4 ml suspensiooni 4 mg somatropiini (10 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 7 mg:** ühest pulbriviaalist saadakse 7 mg somatropiini, mis vastab 21 RÜ-le. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 0,7 ml suspensiooni 7 mg somatropiini (10 mg/ml).

Teised koostisosad on naatriumhüaluronaat, muna fosfolipiidid, naatriumdihüdrogeenfosfaat (veevaba) ja dinaatriumfosfaat (veevaba).

Kuidas Somatropin Biopartners välja näeb ja pakendi sisu

Somatropin Biopartners on toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti. Pulber on valge kuni peaaegu valge, lahusti on läbipaistev vedelik.

- **Somatropin Biopartners 2 mg:** 2 mg (6 RÜ) somatropiini pulbrit klaasviaalis, suletud punnkorgi (butüülkummist) ning kollase eemaldatava, alumiinium-plastikust kattega ja 1,5 ml lahustit (keskmise ahelaga triglütseriidid) klaasviaalis, suletud punnkorgiga (butüülkummist). Pakendi suurus: 4 viaali pulbriga ja 4 viaali lahustiga.
- **Somatropin Biopartners 4 mg:** 4 mg (12 RÜ) somatropiini pulbrit klaasviaalis, suletud punnkorgi (butüülkummist) ning roosa eemaldatava, alumiinium-plastikust kattega ja 1,5 ml lahustit (keskmise ahelaga triglütseriidid) klaasviaalis, suletud punnkorgiga (butüülkummist). Pakendi suurus: 4 viaali pulbriga ja 4 viaali lahustiga.

- **Somatropin Biopartners 7 mg:** 7 mg (21 RÜ) somatropiini pulbrit klaasviaalis, suletud punnkorgi (butüülkummist) ning helesinise eemaldatava, alumiinium-plastikust kattega ja 1,5 ml lahustit (keskmise ahelaga triglütseriidid) klaasviaalis, suletud punnkorgiga (butüülkummist).
Pakendi suurus: 4 viaali pulbriga ja 4 viaali lahustiga.

Müügiloa hoidja

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Saksamaa
Tel: +49 (0)7121 948 7756
Faks: +49 (0)7121 346 255
e-post: info@biopartners.de

Tootja

BIOTON S.A.
Macierzysz, 12, Poznanska, Str.,
05-850 Ozarów Mazowiecki,
Poola

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Somatropin Biopartners 10 mg toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti

Somatropin Biopartners 20 mg toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti

Lastele ja noorukitele vanuses 2...18 aastat

somatropiin

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Somatropin Biopartners ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Somatropin Biopartners'i kasutamist
3. Kuidas Somatropin Biopartners'it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Somatropin Biopartners'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Somatropin Biopartners ja milleks seda kasutatakse

Somatropin Biopartners sisaldab inimese kasvuhormoon, mida tuntakse ka somatropiini nime all. Kasvuhormoon reguleerib rakkude kasvu ja arengut. Jalgade ja selgroo pikkades luudes olevate rakkude stimuleerimine paneb inimese pikemaks kasvama.

Seda ravimit kasutatakse pidurdunud kasvu (kasvupuudulikkuse) raviks kasvuhormooni sekretsiooni puudulikkusega lastel ja noorukitel vanuses 2...18 aastat. Lastel ja noorukitel on see näidustatud pikaajaliseks kasutamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Somatropin Biopartners'i kasutamist

Ärge kasutage Somatropin Biopartners'it,

- kui olete somatropiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
 - kui teil on vähk;
- Öelge oma arstile, kui teil on aktiivne kasvaja (vähk). Enne kasvuhormoonravi alustamist

peavad kasvaja olema passiivsed ja vähiravi lõpule viidud. Vähhkasvaja tuvastamisel peatab te arst ravi selle ravimiga.

- kui olete laps, kelle kasv on juba peatunud;
- kui olete haige tõsise südame- või maooperatsiooni tõttu;
- kui teil ravitakse tõsisele õnnetusjuhtumile järgnenud vigastusi (rohkem kui üks);
- kui teil tekib ootamatult tõsiseid hingamisprobleeme.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Somatropin Biopartners'i kasutamist pidage nõu oma arstiga, kui

- teil on pärilik Prader-Willi sündroom:
teid ei tohi selle ravimiga ravida, välja arvatud juhul, kui neil on ka kasvuhormooni puudulikkus;
- teil on anamneesis kasvaja:
teie arst vaatab teid sageli üle veendumaks, et kasvaja ei ole tagasi tulnud;
- teil on sümptomid nagu äge ja korduv peavalu, muutunud nägemine, iiveldus ja/või oksendamine, mida võib põhjustada kasvuhormooni raviga kaasnev koljusisese rõhu tõus;
- teil on orgaanilise kasvuhormooni puudulikkus (kasvuhormooni puudulikkus, mis on tingitud ajuripatsi või hüpotaalamuseks nimetatava ajuosa kahjustusest) või ajuripatsi hormoonide sekretsiooni vähenemine:
teie arst kontrollib teie neerupealise hormoonide (glükokortikoidid) taset, mille reguleerimine võib kasvuhormoonravi alustamisel vajalikuks osutuda.

Raviaegne jälgimine

- Teie arst võib kontrollida suhkrusisaldust uriinis ja veres, kuna see ravim võib neid mõjutada.
- Teie kilpnäärme funktsiooni tuleb regulaarselt kontrollida, kuna see ravim mõjutab kilpnäärmehormoonide sisaldust veres.
Kui kilpnäärme töös on häireid, ei pruugi see ravim piisavalt hästi toimida.
- Teavitage arsti, kui te hakkate ravi ajal lonkama.
- Kui teil on anamneesis kasvaja, peab arst teid enne ravi ja ravi ajal regulaarselt kontrollima. See on vajalik, kuna kasvaja tekkimisel peatab arst ravi.
Kui teil on anamneesis lülisamba ebanormaalne kõverdumine, jälgib teie arst teid selle seisundi halvenemise suhtes.

Lapsed vanuses alla 2 aasta

Seda ravimit ei tohi kasutada lastel vanuses alla 2 aasta.

Muud ravimid ja Somatropin Biopartners

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Teavitage kindlasti oma arsti, kui võtate ükskõik millist järgnevatest ravimitest. Teie arst võib pidada vajalikuks kohandada Somatropin Biopartners'i või muude ravimite annuseid.

- Kortikosteroidid nagu kortisoon või prednisoloon: ravimid, mis nõrgendavad põletikke või immuunsüsteemi tegevust; kasutatakse siirdatud organite äratõukereaktsiooni vältimiseks või astma ravis.
- Türoksiin: ravim, mida kasutatakse kilpnäärme talitluse languse ravis.
- Insuliin: ravim, mis langetab suhkrusisaldust veres. Teie arst jälgib teid hoolikalt kogu ravi jooksul, kuna see võib insuliini mõju vähendada.
- Suukaudne östrogeen või muud suguhormoonid.
- Epilepsiaravis kasutatavad ravimid.
- Tsüklosporiin: ravim immuunsüsteemi pärssimiseks.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või püüate rasestuda, et tohi te Somatropin Biopartners'it kasutada.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Imetamise ajal tohib seda ravimit kasutada ainult juhul, kui teie arst peab seda hädavajalikuks.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Somatropin Biopartners'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Oluline teave mõningate Somatropin Biopartners'i koostisainete suhtes

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Somatropin Biopartners'it kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Seda ravimit süstitakse kord nädalas.

Teie arst arvestab annuse vastavalt allkirjeldatule. Individuaalsed annused võivad varieeruda ja teie arst määrab alati vähima toimiva annuse vastavalt teie spetsiifilistele vajadustele.

Teie arst peab iga 6 kuu järel teie annust kontrollima.

Soovitav algannus on 0,5 mg somatropiini kilogrammi kehakaalu kohta, süstituna kord nädalas.

Nädalast somatropiiniannust 0,5 mg/kg kehakaalu kohta ei tohi ületada, kuna lastele suuremate annuste manustamise kogemused on piiratud.

Somatropin Biopartners 10 mg on piisav annus kuni 20 kg kaaluvatele lastele. Somatropin Biopartners 20 mg on piisav annus kuni 40 kg kaaluvatele lastele. Kui teie kehakaal ületab 40 kg, tuleb kasutada kahte viaali.

Maksimaalne süstemaht süstekoha kohta ei tohi ületada 1 ml. Seetõttu tuleb juhul, kui teie kehakaal ületab 40 kg, jagada süstemaht kahe süstekoha vahel võrdseteks osadeks, kuna vajalik süstemaht on rohkem kui 1 ml.

Palun vt ka teisi nõutavaid kohandamisi, mis on ära toodud lõigus 2, „Muud ravimid ja Somatropin Biopartners”.

Manustamisviis

Pärast pulbri ühtlast segamist kaasasoleva lahustiga, süstitakse see ravim naha alla. See tähendab, et suspensioon süstitakse pärast ettevalmistamist lühikese nõelaga naha rasvkoesse. Pärast süstimist vabastatakse kasvuhormoon ligikaudu nädala jooksul aeglaselt teie kehasse.

Süstet tuleb teostada alati samal nädalapäeval ja samal ajal, kuna see lihtsustab meelepidamist.

Kui süstite ravimit ise, näidatakse teile, kuidas süsti ette valmistada ja manustada. Ärge süstige seda ravimit enne, kui olete väljaõppe saanud ning protseduur on teile selge.

Süstige ravimit vastavalt arsti juhistele, kes nõustab teid ka kasutatava annuse osas ning selgitab, kuidas süstida seda annust teile määratud viaalidega. Nahaalune rasvkude süstekohal võib kahaneda, kui te süstite korduvalt samasse kohta. Selle vältimiseks muutke iga kord süstekohta. See annab teie nahale ja nahaalusele piirkonnale võimaluse taastumiseks ühest süstest, enne kui samasse kohta järgmine süst tehakse.

Kui seda ravimit naha alla süstimise asemel kogemata lihasesse süstitakse, võib veresuhkur liigselt langeda. Sel juhul pöörduge oma arsti poole.

Teave Somatropin Biopartners'i isesüstimise kohta

Järgige juhiseid hoolikalt ja samm-sammult.

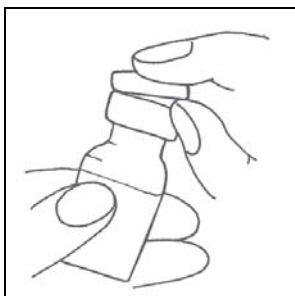
Enne alustamist pange valmis alljärgnev:

- pakendisse kaasapandud
 - Somatropin Biopartners'i toimeainet sisaldav viaal
 - Somatropin Biopartners'i 1,5 ml süstesuspensiooni lahustit sisaldav viaal
- ei ole pakendisse kaasapandud
 - lahusti väljatõmbamiseks: üks steriilne süstal koos 19 G või suurema läbimõõduga nõelaga
 - süstimiseks: üks steriilne süstal koos 26 G läbimõõduga nõelaga
 - alkoholis niisutatud vatitupsud
 - kuiv marli või vatipadjake
 - kleepplaaster
 - kahjutustamiskarp kasutatud süstaldele ja nõeltele

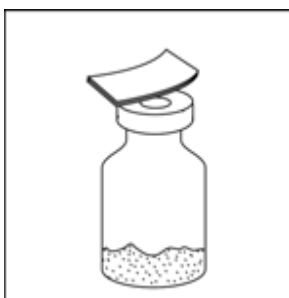
Suspensiooni ettevalmistamine

1. Võtke karp külmutuskapist välja. Enne süste ettevalmistamist peske käed hoolikalt seebi ja veega puhtaks ning kuivatage puhta käterätiga. See aitab vältida infektsiooni.
2. Soojendage lahustiviaal toatemperatuurini, rullides seda õrnalt käte vahel. Koputage ja raputage pulbriviaali veendumaks, et pulber on viaali seinte küljest lahti.

3. Eemaldage mõlemalt viaalilt katted nagu näidatud joonisel 3a. Puhastage mõlema viaali kummikorki alkoholiga niisutatud vatiga (joonis 3b).



Joonis 3a

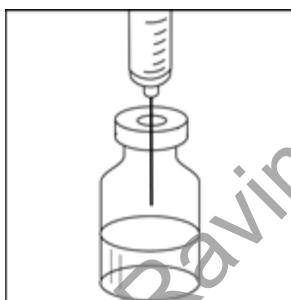


Joonis 3b

4. Lahusti viaalist väljatõmbamiseks kasutage 1 ml või 2 ml gradueeritud süstalt, millel on 19 G või suurema läbimõõduga nõel. Eemaldage nõelakaitse ja tõmmake süstlasse õhku vajaliku süstelahusti hulga võrdses koguses; see lihtsustab lahusti süstlasse tõmbamist.

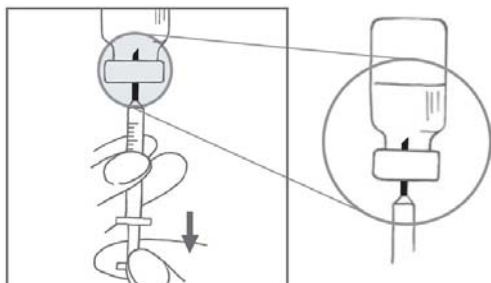
- 0,7 ml 1 ml gradueeritud süstlasse Somatropin Biopartners 10 mg valmistamiseks
- 1,2 ml 2 ml gradueeritud süstlasse Somatropin Biopartners 20 mg valmistamiseks

Sisestage nõel lahustiviaali kummikorgi keskele ja süstige kogu õhk viaali.



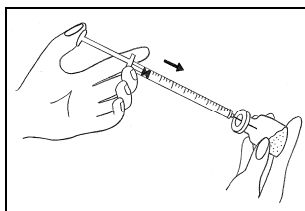
Joonis
4

5. Pöörake viaal koos süstlaga põhjaga ülespoole ja viige nõela ots lahustisse, nagu näidatud joonisel 5. Tõmmake nõutav kogus lahustit aeglaselt süstlasse. Õhumullide eemaldamiseks koputage õrnalt süstlale. Suruge kolbi õrnalt ülespoole, kuni kõik mullid on süstlast ja nõelast eemaldatud. Jätkake süstla täitmist vajaliku koguse lahustiga, nagu kirjeldatud joonise 4 kohal olevas tekstis. Eemaldage süstlanõel viaalist. Ärge kasutage allesjäänud lahustit teise preparaadi valmistamiseks!



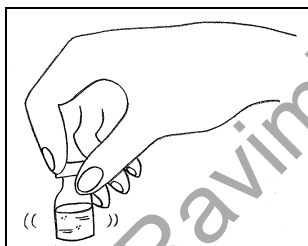
Joonis
5

6. Süstige kogu süstlas olev vedelik pulbriviaali, hoides nõela vastu viaali siseseina. Tõmmake süstal välja ja visake ära.



Joonis
6

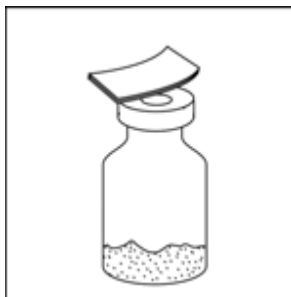
7. Loksutage viaali hoolikalt, kuni selle sisu on täielikult lahustunud; samas tuleb vältida kummikorgi puutumist sõrmedega. Segamiseks kulub tavaliselt 60 sekundit, mõnikord kuni 90 sekundit. Loksutamine tuleb lõpetada alles siis, kui suspensioon on ühtlane, valge ja kogu viaali põhjas olev pulber on lahustatud. Kasutage kohe ära, kuna suspensioon võib seisma jätmisel sadestuda. Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et seda ei ole võimalik korralikult segada.



Joonis

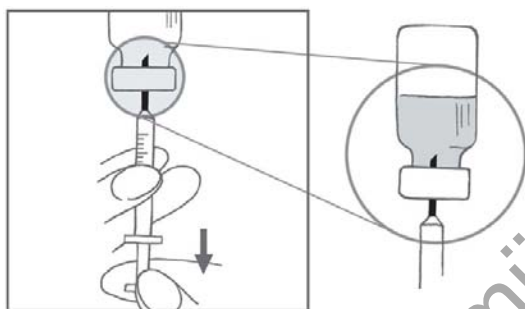
Suspensiooni väljatõmbamine

8. Puhastage kummikorki veel kord uue alkoholis niisutatud vatiga. Võtke uus 26 G nõelaga süstal. Eemaldage nõelakate. Sisestage nõel lahustiviaali kummikorgi keskosa kaudu suspensiooni.



Joonis
8

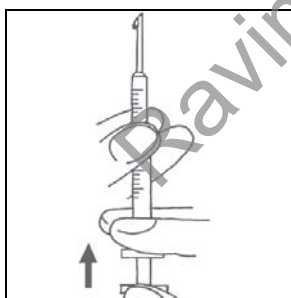
9. Pöörake viaal koos süstlaga põhjaga ülespoole ja viige nõelaots suspensiooni, nagu näidatud joonisel 9. Tõmmake suspensioon aeglaselt süstlasse. Kuna segu on paks, võib süstla täitmine aega võtta. Voolu katkemisel või mullide tekkel koputage sõrmega õrnalt vastu süstalt. Mullidest vabanemiseks vajutage õrnalt kolvile. Seejärel jätkake süstla täitmist arsti soovitatud suspensiooniannusega. Eemaldage süstal viaalist.



Joonis
9

Suspensiooni süstimine

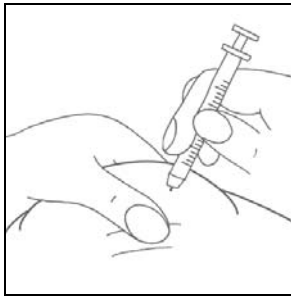
10. Õhumullide eemaldamiseks koputage õrnalt süstlale. Hoidke süstalt püstiasendis. Vajutage õrnalt kolvile, kuni nõela tippu tekib väike tilk.



Joonis
10

11. Puhastage süstekoht uue alkoholis niisutatud vatiga. Ärge puutuge nõela ega laske sel enne süstimist millegagi kokku puutuda.

12. Pigistage õrnalt puhastatud nahka voldi tekitamiseks. Hoidke volti kogu süstimise ajal pöidla ja nimetissõrme vahel. Hoidke kindlalt süstla sõrmehoidikust kinni. Sisestage nõel õige nurga all (90 kraadi) kogupikkuses nahasse, nagu näidatud joonisel 12.



Joonis
12

13. Süstige suspensioon 5 sekundi jooksul nahasse, vajutades õrnalt kolvile, kuni süstal on tühi. Süstimise ajal vabastage aegamööda nahk. Pärast süstimist oodake paar sekundit, seejärel eemaldage nõel kiirelt, hoides kolbi jätkuvalt all. Vajutage kuiva marli või vatipadjakesega õrnalt süstekohale. Kui nahapinnale ilmub verepiisk, hoidke marlit või vatipadjakest veel mõni hetk peal.
Asetage süstekohale kleepplaaster.
Suspensioon on ainult koheseks ja ühekordseks kasutamiseks. Kogu süstimisjärgselt allesjäänud suspensioon tuleb ära visata.
14. Pärast iga ühekordset kasutust kahjutustage ohutult kõik kasutatud süstlanõelad ja süstlad.

Kui te kasutate Somatropin Biopartners'it rohkem kui ette nähtud

Kui te kasutate Somatropin Biopartners'it rohkem kui ette nähtud, pidage nõu oma arstiga. Kui te olete liiga palju ravimit kasutanud, võib teie veresuhkur esialgu liiga madalale langeda. Seejärel võib see liiga kõrgele tõusta. Pikaajaline üleannustamine võib põhjustada kõrvade, nina, huulte, keele ja põsesarnade liigset kasvu.

Kui te unustate Somatropin Biopartners'it kasutada

Seda ravimit kasutatakse kord nädalas. On oluline kasutada iga annust ettenähtud ajal. Kui jätate annuse vahele, pöörduge oma arsti poole, kes aitab uue annustamisskeemi koostada. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Somatropin Biopartners'i kasutamise

Enne ravi lõpetamist pidage nõu oma arstiga. Ravi katkestamine või enneaegne lõpetamine võib vähendada ravi tulemuslikkust.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sageli (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st) teatati kõrvaltoimetest nagu süstekoha turse ja kasvuhormooniga seonduvate ainete (antikehad) moodustumine veres. Kõrvaltoimed olid üldiselt mööduvad ja kerged kuni mõõdukad.

Kasvuhormoonravi ajal on teatatud uute kasvajate tekkest või eelnevalt olemasolevate tuumorite taastekkest. Tekkesagedus ei ole teada, kuid kahtluse korral tuleb arsti poole pöörduda, kuna vajalikuks võib osutuda ravi katkestamine.

Kõrvaltoimed võivad esineda alljärgneva sagedusega.

Sage, võib esineda kuni ühel inimesel 10-st

- kilpnäärme alatalitlusest tingitud väsimus või kehakaalu tõus
- neerupealise talitluse langus (mis võib avalduda väsimusena)
- kerge suhkruisalduse suurenemine veres
- peavalu, letargia (energia puudumine), pearinglus
- oksendamine, kõhuvalu
- naha värvimuutus
- valu liigestes, käsivartes ja jalgades
- valu, värvimuutus, paistetus, kõvenemine, punetus või soojatunne süstekohas
- kudede paistetus
- palavik
- teatud hormoonide sisalduse muutused veres

Harv, võib esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- ebatavalised aistingud nagu torkimistunne, surin ja sügelemine
- kõrge vererõhk

Väga harv, võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st

- unetus
- meestel rinna suurenemine

Teadmata, sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- vähenenud ravivastus insuliinile (insuliini resistentsus)

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Somatropin Biopartners'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil pärast märget „Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata ravimi säilitamise tingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Kõlblikkusaeg pärast lahustiga manustamiskõlblikuks muutmist

See toode tuleb ära kasutada kohe pärast valmissegamist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Somatropin Biopartners sisaldab

Toimeaine on somatropiin.

- **Somatropin Biopartners 10 mg:** ühest pulbriviaalist saadakse 10 mg somatropiini, mis vastab 30 RÜ-le. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 0,5 ml suspensiooni 10 mg somatropiini (20 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 20 mg:** ühest pulbriviaalist saadakse 20 mg somatropiini, mis vastab 60 RÜ-le. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml suspensiooni 10 mg somatropiini (20 mg/ml).

Teised koostisosad on naatriumhüaluronaat, muna fosfolipiidid, naatriumdihüdrogeenfosfaat (veevaba) ja dinaatriumfosfaat (veevaba).

Kuidas Somatropin Biopartners välja näeb ja pakendi sisu

Somatropin Biopartners on toimeainet prolungeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti. Pulber on valge kuni peaaegu valge, lahusti on läbipaistev vedelik.

- **Somatropin Biopartners 10 mg:** 10 mg (30 RÜ) somatropiini pulbrit klaasviaalis, suletud punnkorgi (butüülkummist) ning helerohelise eemaldatava, alumiinium-plastikust kattega ja 1,5 ml lahustit (keskmise ahelaga triglütseriidid) klaasviaalis, suletud punnkorgiga (butüülkummist).
Pakendi suurused: 1 viaal pulbriga ja 1 viaal lahustiga või 4 viaali pulbriga ja 4 viaali lahustiga.
- **Somatropin Biopartners 20 mg:** 20 mg (60 RÜ) somatropiini pulbrit klaasviaalis, suletud punnkorgi (butüülkummist) ning rohelise eemaldatava, alumiinium-plastikust kattega ja 1,5 ml lahustit (keskmise ahelaga triglütseriidid) klaasviaalis, suletud punnkorgiga (butüülkummist).
Pakendi suurused: 1 viaal pulbriga ja 1 viaal lahustiga või 4 viaali pulbriga ja 4 viaali lahustiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Saksamaa
Tel: +49 (0)7121 948 7756
Faks: +49 (0)7121 346 255
e-post: info@biopartners.de

Tootja

BIOTON S.A.
Macierzysz, 12, Poznanska, Str.,
05-850 Ozarów Mazowiecki,
Poola

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud