

## **Частина VI: Резюме діяльності, передбаченої Планом управління ризиками для препарату**

### **Резюме діяльності, передбаченої Планом управління ризиками для препарату Сайзен® (соматропін)**

Це резюме ПУР для Сайзену®. В ПУР наведена детальна інформація про важливі ризики для препарату Сайзен®, як ці ризики можна мінімізувати та як можна одержати більше інформації про ризики та невизначеності (відсутня інформація) для препарату Сайзен®.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Сайзен® надає суттєву інформацію для медичних працівників та пацієнтів, як слід застосовувати Сайзен®.

### **I. Лікарський засіб та для чого він застосовується**

Сайзен® зареєстрований для застосування за показаннями, відображеними нижче.

#### Діти та підлітки:

- Затримка росту у дітей, спричинена зменшенням або відсутністю секреції ендогенного гормону росту.
- Затримка росту у дівчат з дисгенезією гонад (синдром Тернера), підтверджена хромосомним аналізом.
- Затримка росту у дітей препубертатного віку, спричинена хронічною нирковою недостатністю (ХНН).
- Порушення росту у низькорослих дітей від 4 років і старше (індекс стандартного відхилення (SDS) існуючого росту < - 2,5 та з урахуванням росту батьків SDS < - 1), які народилися зі зростом, що не відповідає гестаційному віку (НГВ), а маса тіла та/або довжина яких при народженні була менше - 2 SD (стандартне відхилення), і які не наздогнали необхідний ріст (SDS швидкості росту < 0 протягом останнього року).

#### Дорослі:

- Замісна терапія у дорослих з вираженим дефіцитом гормону росту, діагностованим за разовим динамічним тестом дефіциту гормону росту.

Пацієнти також повинні відповідати наступним критеріям:

Початок у дитинстві:

- Пацієнти, у яких дефіцит гормону росту був діагностований у дитинстві, перед початком гормонозамісної терапії із застосуванням гормону росту повинні пройти повторне обстеження для підтвердження діагнозу.

Початок у дорослому віці:

- Дефіцит гормону росту у пацієнтів повинен бути зумовленим захворюваннями гіпоталамусу або гіпофізу. Крім того, перед початком гормонозамісної терапії із застосуванням гормону росту повинен бути встановлений дефіцит щонайменше ще одного іншого гормону (за винятком пролактину) та розпочата відповідна замісна терапія.

Сайзен® містить діючу речовину соматропін і вводиться у вигляді підшкірних (Сайзен®, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, та Сайзен®, розчин для ін'єкцій) та

внутрішньом'язових ін'єкцій (Сайзен<sup>®</sup>, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій).

Препарат існує у наступних фармацевтичних формах та дозуваннях:

- Сайзен<sup>®</sup>, порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, по 1,33 мг, 3,33 мг та 8 мг соматропіну
- Сайзен<sup>®</sup>, розчин для ін'єкцій, по 5,83 мг/мл (6 мг соматропіну) та 8 мг/мл (12 мг та 20 мг соматропіну).

## **II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом, та діяльність з мінімізації та подальшого дослідження ризиків**

Важливі ризики для препарату Сайзен<sup>®</sup> разом із заходами для мінімізації таких ризиків та запропоновані дослідження для вивчення якомога більше про ризики застосування препарату Сайзен<sup>®</sup> описані нижче.

Заходи з мінімізації ризиків, визначені для лікарських засобів, можуть включати:

- Специфічну інформацію, таку як попередження, застереження та поради щодо правильного застосування, наведену в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Сайзен<sup>®</sup> і призначену для пацієнтів та медичних працівників;
- Важливі поради на упаковці препарату;
- Статус відпуску лікарського засобу - шлях, яким препарат постачається до пацієнта (наприклад за або без рецепта), може допомогти мінімізувати ризики.

Усі разом ці заходи складають рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне застосування препарату Сайзен<sup>®</sup>, ще не існує, вона перелічена нижче як «відсутня інформація».

### **II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації**

Важливі ризики для препарату Сайзен<sup>®</sup> - це ризики, які потребують спеціальної діяльності з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику таким чином, щоб лікарський засіб можна було безпечно застосовувати. Важливі ризики можна розглядати як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики - це проблеми, для яких існує достатнє підтвердження зв'язку із застосуванням препарату Сайзен<sup>®</sup>. Потенційні ризики - це проблеми, для яких на підставі наявних даних зв'язок із застосуванням цього препарату можливий, але цей зв'язок ще не був встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація посилається на інформацію про безпеку лікарського засобу, яка на цей час відсутня і потребує збору (наприклад при тривалому застосуванні лікарського засобу).

<b>Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації</b>	
Важливі ідентифіковані ризики	Резистентність до інсуліну з гіперінсулінізмом, гіперглікемією Епіфізеоліз голівки стегнової кістки Аваскулярний некроз голівки стегнової кістки Ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія Затримка рідини Гіпотиреоз Панкреатит Локалізовані та генералізовані реакції гіперчутливості Синдром зап'ястного каналу Гінекомастія

	<p>Локалізована ліпоатрофія</p> <p>Лікарські взаємодії з</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- тиреоїдними гормонами</li> <li>- кортикостероїдами</li> <li>- протидіабетичними засобами</li> <li>- естрогенами</li> <li>- лікарськими засобами, що метаболізуються за участю цитохрому P450 3A4</li> </ul>
Важливі потенційні ризики	<p>Новоутворення</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- нові новоутворення</li> <li>- рецидиви/прогресування новоутворень</li> <li>- вторинні новоутворення</li> </ul> <p>Внутрішньочерепна кровотеча та внутрішньочерепна аневризма</p> <p>Імуногенність</p> <p>Гостра наднирникова недостатність</p>
Відсутня інформація	<p>Досвід застосування у підгрупах</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- жінки у період вагітності та лактації</li> <li>- пацієнти літнього віку старше 65 років</li> <li>- застосування у дітей віком до 4 років</li> <li>- застосування у пацієнтів з ураженням печінки</li> <li>- застосування у дорослих з ураженням нирок</li> <li>- застосування у пацієнтів із серцевими захворюваннями</li> </ul>

## II.B Резюме важливих ризиків

<b>Важливий ідентифікований ризик: Резистентність до інсуліну з гіперінсулінізмом, гіперглікемією</b>	
Доказ зв'язку ризику з препаратом	<p>Резистентність до інсуліну може призводити до гіперглікемії. Стійка гіперглікемія, що триває багато років, може вражати нирки (ниркова недостатність), очі (пошкодження сітківки), нерви (поліневропатія, інсульт), серце (наприклад інфаркт міокарда) та сповільнення загоєння ран (погіршення загоєння, яке може ускладнюватися інфекціями або призвести до ампутації, наприклад синдром діабетичної стопи).</p> <p>Ці ускладнення зазвичай проявляються у старшому віці у дорослих, а не під час лікування у дитинстві. Підвищені рівні глюкози в крові слід лікувати дієтою, пероральними протидіабетичними засобами та/або інсуліном. Лікар може розглянути припинення застосування соматропіну (Сайзен®). Після припинення терапії соматропіном гіперглікемія зазвичай минає.</p> <p>Розвиток ускладнень залежить від тяжкості підвищення рівнів цукру в крові та адекватного і послідовного лікування гіперглікемії. Однак ускладнення не завжди можна попередити, навіть якщо рівні цукру в крові відкориговані. Потенційно з гіперглікемією може розвинути гострий стан, який включає кетоацидоз або діабетичну кому. Однак такі випадки дуже рідкісні і не зустрічалися при застосуванні препарату Сайзен®, а лише при застосуванні інших препаратів соматропіну (Серостим®), якими лікують ВІЛ (вірус імунодефіциту людини) виснажуючий синдром. Пацієнти з ВІЛ мають інші супутні медичні стани, які призводять до діабетичного ацидозу або діабетичної коми; малоімовірно, що це явище пов'язане із препаратом Серостим®.</p> <p>На добре самопочуття пацієнта може негативно вплинути раніше описані потенційні ускладнення та процедури. Резистентність до інсуліну з гіперінсулінізмом та гіперглікемією спостерігались у дослідженнях, які проводились компанією, та повідомлялись у добре задокументованих спонтанних повідомленнях. Однак, якщо пацієнти регулярно перевіряються лікарем і якщо симптоми резистентності до інсуліну, гіперінсулінізму або</p>

	гіперглікемії діагностовані рано, цей стан можна лікувати або прийняти рішення про припинення лікування соматропіном.
Фактори ризику та групи ризику	Сайзен® слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з цукровим діабетом (може бути потрібним коригування протидіабетичної терапії) або з історією цукрового діабету у родині, особливо пацієнтів з ожирінням або літнього віку. Деякі підгрупи пацієнтів, такі як пацієнти, що народились з НГВ, синдромом Тернера, дорослі з дефіцитом гормону росту та синдромом Прадера-Віллі, мають ризик розвитку гіперглікемії, гіперінсулінізму та резистентності до інсуліну (Sas 2000, Sas 2001, Giavoli 2004, Christopher 1998). Отже, особливо ці певні підгрупи пацієнтів слід ретельно контролювати під час терапії гормоном росту.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Особливості застосування» Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Побічні реакції» Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Дослідження EMR 200098-008: тривале обсерваційне дослідження препарату Сайзен® (SALTO)  Це дослідження належить до PASS і післяреєстраційних зобов'язань на запит Італійської Агенції (AIFA).  Первинна мета дослідження - оцінка тривалої безпеки препарату Сайзен® терміном до 10 років після відміни лікування по відношенню до розвитку цукрового діабету та злоякісних новоутворень за участю мінімально 200 осіб, які народились з НГВ та лікувались препаратом Сайзен®

#### **Важливий ідентифікований ризик: Епіфізеоліз голівки стегнової кістки**

Доказ зв'язку ризику з препаратом	Епіфізеоліз голівки стегнової кістки (зміщення найвищої частини стегнової кістки) можна лікувати зовнішньою місцевою фіксацією або хірургічно. Після видалення болтів та штирів можуть спостерігатися подальші ускладнення (повне видалення не можливе більше ніж у 60 % випадків) (Dernbach 2009). Подальші потенційні ускладнення включають смерть кісної тканини на голівці стегнової кістки (аваскулярний некроз), дегенеративне захворювання стегна (остеоартрит стегна), проблеми з ходою та хронічний біль. Епіфізеоліз голівки стегнової кістки пов'язаний з більшим ризиком розвитку артриту стегнового суглоба надалі з віком (Murgier 2013). 17-47 % гострих випадків епіфізеолізу голівки стегнової кістки призводять до смерті кісткової тканини (остеонекроз) (Kliegman 2011). Епіфізеоліз голівки стегнової кістки спостерігався у дослідженнях, які проводились компанією, та повідомлявся у добре задокументованих спонтанних повідомленнях. На добре самопочуття пацієнта може негативно вплинути раніше описані потенційні ускладнення та процедури. Однак частота таких випадків рідкісна (< 1/10000), крім того, епіфізеоліз голівки стегнової кістки спостерігається частіше у пацієнтів з дефіцитом гормону росту та ХНН без лікування соматропіном. Пацієнти з дефіцитом гормону росту мають базовий вищий ризик розвитку епіфізеолізу голівки стегнової кістки, оскільки вони мають ширші ростові пластинки стегнових епіфізів (Rapraort 1985). У пацієнтів з множинним дефіцитом гормонів, включаючи гіпотиреоз, ризик збільшується ще більше (Loder 1995, Wilton 2001). У дітей з ХНН та супутньою нирковою остеодистрофією на пізніх стадіях захворювання (хвороба кісток через низькі рівні кальцію та фосфору у крові) також підвищений ризик розвитку епіфізеолізу голівки стегнової кістки. Ще не визначено, чи впливає на ці ускладнення терапія гормоном
-----------------------------------	--

	<p>росту (Blethen 1996; Clayton 2000, Watkins 1996а, інструкція для медичного застосування лікарського засобу Сайзен®).</p>
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p>Було зроблено припущення, що сприяючими факторами є швидкий ріст, надлишкова маса тіла та гіпотиреоз (Wilton 2001). Діти з дефіцитом гормону росту мають ширші ростові пластинки і гормон росту прискорює ріст в епіфізарних пластинках з додатковим розширенням найслабшої зони і таким чином збільшує ризик зміщення голівки стегнової кістки (Darendeliler 2007, Naidar 2011).</p> <p>Крім того, епіфізеоліз голівки стегнової кістки може спостерігатися у дітей з нирковою остеодинтрофією на пізніх стадіях захворювання, але ще не з'ясовано, чи впливає на ці ускладнення терапія гормоном росту (Blethen 1996; Clayton 2000). Пацієнтів із затримкою росту через ХНН слід регулярно обстежувати та контролювати прогресування ниркової остеодинтрофії.</p> <p>У Національному сумісному дослідженні росту (NCGS) не було виявлено зв'язку між частотою розвитку епіфізеолізу голівки стегнової кістки та статтю, расою, дозою, тривалістю терапії гормоном росту або швидкістю початкового росту. В аналізі міжнародного дослідження росту Кабі (KIGS), як і для загальної популяції, особи з епіфізеолізом голівки стегнової кістки були з більшою масою тіла та старшого віку, ніж ті, у кого цього явища не спостерігалось. Неможливо порівняти ризик розвитку епіфізеолізу голівки стегнової кістки до та після початку лікування гормоном росту (Darendeliler 2007).</p> <p>За даними, наданими ICGS, факторами ризику розвитку епіфізеолізу голівки стегнової кістки є променева терапія, ожиріння та пангіпопітуїтаризм (Yoshikazu 2008).</p>
<p>Заходи з мінімізації ризиків</p>	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Особливості застосування»</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Побічні реакції»</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</p>

<b>Важливий ідентифікований ризик: Аваскулярний некроз голівки стегнової кістки</b>	
<p>Доказ зв'язку ризику з препаратом</p>	<p>На ранніх стадіях аваскулярного некрозу симптоми можна зменшити за допомогою лікарських засобів, консервативної терапії (спокій, фізіотерапія) та електростимуляції. Аваскулярний некроз голівки стегнової кістки на пізніх стадіях може потребувати хірургічного лікування та повторного формування кісток (остеотомія), трансплантації кістки (пересадка), заміни суглоба або інших методів лікування (Mayo Clinic_Avascular Necrosis_2018).</p> <p>Аваскулярний некроз частіше спостерігається у пацієнтів з ХНН, якщо вони одночасно страждають на ниркову остеодинтрофію на пізніх стадіях (Watkins 1996а). Ще не з'ясовано, чи впливають на ці ускладнення терапія гормоном росту (Blethen 1996; Clayton 2000, інструкція для медичного застосування лікарського засобу Сайзен®, Voeschat 2001). Крім того, пацієнти з ХНН частіше приймають супутню терапію стероїдами (наприклад преднізоном), і прийом стероїдів може спричинити некроз голівки стегнової кістки (Lodotra 2015). Аваскулярний некроз може спостерігатися як ускладнення епіфізеолізу голівки стегнової кістки, якщо епіфізеоліз голівки стегнової кістки нестабільний, а голівка стегнової кістки зміщується з наступним розривом кров'яних судин (Sankar 2010).</p> <p>Аваскулярний некроз спостерігався у дослідженнях, які проводились компанією, та повідомлявся у добре задокументованих спонтанних повідомленнях. На добре самопочуття пацієнта може негативно вплинути раніше описані потенційні ускладнення та процедури. Однак частота таких випадків рідкісна (&lt; 1/10000), крім того, аваскулярний некроз голівки стегнової кістки спостерігається частіше у пацієнтів з ХНН без лікування</p>

	соматропіном, якщо вони також одночасно страждають на ниркову остеодистрофію. Ознаки та симптоми аваскулярного некрозу, такі як біль у стегні та кульгавість, слід виявляти раніше для запобігання переходу аваскулярного некрозу на пізній стадії захворювання.
Фактори ризику та групи ризику	<p>Аваскулярний некроз пов'язаний з різними станами. Він спостерігається частіше у пацієнтів із затримкою скелетного віку порівняно зі справжнім віком та у дітей із хворобою Пертеса, що мають значно меншу статуру (Grasemann 1996, Kealy 2004, Harrison 1981).</p> <p>Фактори ризику аваскулярного некрозу включають ХНН та дефіцит гормону росту/гіпопітуїтаризм (Rappaport 1985, Watkins 1996, Mehls 1994, Voechat 2001, Docquier 2004). Додаткові фактори ризику включають нестабільний епіфізеоліз голівки стегнової кістки, малий ріст при народженні, прийом кортикостероїдів, інші ендокринопатії, такі як гіперпаратиреоз, гіпер- та гіпотиреоз, інфекція ВІЛ та прийом інгібіторів протеаз (Witbreuk 2013, Smida 2003, Voechat 2001, Sankar 2010, Roy 1991, Kennedy 2001, Medscape 2014, Whitlock 2013, Permpalung 2014, Metha 2013). Немає одностайної думки щодо внеску гормону росту у розвиток аваскулярного некрозу. Деякі автори не знайшли більшої частоти розвитку аваскулярного некрозу під час лікування гормоном росту (Nishi 1998, Wilton 1999, Clayton 2000, Voechat 2001).</p> <p>Інші автори повідомляють про підвищений ризик у пацієнтів з дефіцитом гормону росту та ХНН. Діти з дефіцитом гормону росту мають ширші ростові пластинки і гормон росту прискорює ріст в епіфізарних пластинках з додатковим поширенням слабкішої зони і, таким чином, збільшує ризик зміщення голівки стегнової кістки (Darendeliler 2007, Haidar 2011).</p> <p>У педіатричних пацієнтів з ХНН або після трансплантації нирки, які приймали терапію гормоном росту, також підвищується ризик розвитку аваскулярного некрозу порівняно з нелікованими пацієнтами. Хоча ці групи пацієнтів зазвичай одночасно приймають стероїди, підвищену частоту не можна пояснити лише застосуванням стероїдів (Haidar 2011, Fine 2003, Watkins 1996).</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Особливості застосування»</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Побічні реакції»</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</p>

<b>Важливий ідентифікований ризик: Ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія</b>	
Доказ зв'язку ризику з препаратом	<p>Якщо підвищений тиск спинномозкової рідини залишити без лікування, це може призвести до постійної втрати зору або сліпоти (Binder 2004, Acheson 2006).</p> <p>Ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія спостерігалася у дослідженнях, які проводились компанією, та повідомлялася у добре задокументованих спонтанних повідомленнях. На добре самопочуття пацієнта може негативно вплинути раніше описані потенційні ускладнення. Однак, якщо рано встановити симптоми внутрішньочерепної гіпертензії, такі як регулярний або стійкий головний біль, погіршення зору, нудота та/або блювання, і припинити лікування соматропіном, ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія зазвичай минає без наслідків.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія більш поширена у пацієнтів-жінок; у дорослих вона пов'язана з ожирінням і має максимальну частоту у жінок з надлишковою масою тіла віком 20-44 років (Durcan 1988). Вона була пов'язана з прийомом певних препаратів, таких як тиреоїдні гормони, кортикостероїди та тетрацикліни (Lessell 1992; Malozowski 1993, Husemann 1984, Vyas 1981, Malozowski 1995). Додаткові фактори ризику включають ендокринні розлади (хвороба Аддисона, гіпопаратиреоз, відміна стероїдів),</p>

	<p>ХНН та неналежне харчування (Chang 1992, Guy 1987, Lessell 1992, Malozowski 1993, Clayton 2001; Watkins 1996a, Chen 2014).</p> <p>Як наслідок, це означає, що у дітей, які приймають гормон росту для лікування затримки росту у дітей препубертатного віку внаслідок ХНН, більша ймовірність розвитку ідіопатичної внутрішньочерепної гіпертензії (Clayton 2001).</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Особливості застосування»</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Побічні реакції»</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</p>

<b>Важливий ідентифікований ризик: Затримка рідини</b>	
Доказ зв'язку ризику з препаратом	<p>Симптоми затримки рідини, такі як наприклад набряк, набряк суглобів, артралгія, міалгія, парестезія та синдром зап'ястного каналу, можуть впливати на добре самопочуття пацієнта. Міалгія та артралгія включають біль, а парестезія може проявлятися аномальними відчуттями, такими як відчуття поколювання, лоскотання, пощипування, оніміння або печіння шкіри. Однією з причин розвитку парестезії є розвиток синдрому зап'ястного каналу, який, зокрема, вражає великий, вказівний і, іноді, також середній та безіменний пальці. Маленький палець не вражається (Mayoclinic_Carpal-Tunnel syndrome 2018a). Якщо симптоми синдрому зап'ястного каналу залишаються м'якими, може допомогти консервативне лікування, таке як часті перерви із забезпеченням покою рукам, прикладання холоду та уникнення діяльності, яка може погіршити симптоми. У більш серйозних випадках симптоми можуть покращити накладання шини на зап'ясток, прийом нестероїдних протизапальних препаратів (НСПЗП) та ін'єкції стероїдів у зап'ястний канал. Для лікування стійких випадків потребується проведення операції (Mayoclinic_Carpal-Tunnel syndrome 2018b).</p> <p>У разі стійкого набряку або тяжкої парестезії слід зменшити дозу для запобігання розвитку синдрому зап'ястного каналу (інструкція для медичного застосування лікарського засобу Сайзен®).</p> <p>Синдром зап'ястного каналу спостерігався у дослідженнях, які проводились компанією, та повідомлявся у добре задокументованих спонтанних повідомленнях. На добре самопочуття пацієнта може негативно вплинути раніше описані потенційні ускладнення та процедури. Однак, слід відзначити, якщо рано встановити симптоми затримки рідини та зменшити дозу соматропіну, затримка рідини та пов'язані симптоми зазвичай минають без наслідків.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>У дітей препубертатного віку із затримкою росту через ХНН, що приймають гормон росту, підвищується ризик розвитку цього стану. Ризик також підвищується у пацієнтів літнього віку з початком дефіциту гормон уросту у дорослому віці (Johannsson &amp; Jørgensen, 2001, інструкція для медичного застосування лікарського засобу Сайзен®). Крім того, збільшення поінформованості про симптоми та ознаки затримки рідини рекомендується проводити у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю (Consensus 2001).</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Особливості застосування»</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Побічні реакції»</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Передозування»</p>

	Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.
--	---

<b>Важливий ідентифікований ризик: Гіпотиреоз</b>	
Доказ зв'язку ризику з препаратом	<p>Гіпотиреоз може бути представлений такими симптомами, як слабкість, збільшення маси тіла, набрякле обличчя, м'язова слабкість, м'язовий біль, потоншення волосся, зменшення частоти серцевих скорочень, депресія, погіршення настрою, закреп тощо. Якщо гіпотиреоз залишити без лікування, симптоми можуть посилюватися, а маса щитовидної залози збільшиться. Тяжкий та розвинутий гіпотиреоз проявляється гіпотиреоїдним набряком, який може загрожувати життю.</p> <p>Гіпотиреоз у немовлят та дітей може спричинити пожовтіння шкіри та білків очей (жовтяниця), часту задуху, великий висунутий язик та появу набряку обличчя. Додаткові можливі симптоми включають закреп, слабкий тонус м'язів та надмірну сонливість. Якщо гіпотиреоз у немовлят залишити без лікування, навіть легкі випадки можуть призвести до тяжкої фізичної та інтелектуальної інвалідності (Mayoclinic_Hypothyroidism 2018a).</p> <p>Однак, Сайзен® (соматропін) безпосередньо не індукує гіпотиреоз. Латентний гіпотиреоз зазвичай присутній через основне захворювання, наприклад гіпопітуїтаризм з множинною гормональною недостатністю. Соматропін посилює екстратиреоїдне перетворення T4 в T3, і цей ефект зниження рівня T4 може призвести до проявлення замаскованого початкового центрального гіпотиреоза у пацієнтів з гіпопітуїтаризмом.</p> <p>Отже, перед початком лікування препаратом Сайзен® (соматропін) слід перевірити функцію щитовидної залози і регулярно перевіряти її протягом лікування. Якщо гіпотиреоз діагностований під час лікування препаратом Сайзен® (соматропін), його слід лікувати (інструкція для медичного застосування лікарського засобу Сайзен®).</p> <p>Гіпотиреоз спостерігався у дослідженнях, які проводились компанією, та повідомлявся у добре задокументованих спонтанних повідомленнях. На добре самопочуття пацієнта може негативно вплинути раніше описані потенційні ускладнення та процедури. Однак, якщо регулярно перевіряти функцію щитовидної залози і рано виявити симптоми гіпотиреозу, можна розпочати замісну терапію тиреоїдними гормонами і відкоригувати їх рівні до нормальних і, таким чином, запобігти розвитку тяжких та стійких ускладнень.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>У пацієнтів із захворюваннями гіпофіза підвищений ризик розвитку гіпотиреоза, оскільки гіпофіз виробляє тиреоїд-стимулюючий гормон (ТСТ), який на центральному рівні регулює функцію щитовидної залози. Пацієнти з дефіцитом гормону росту можуть надалі набувати гіпотиреоз або як центральний гіпотиреоз, який був замаскований перед лікуванням дефіциту гормону росту, або внаслідок прогресування захворювання/гіпофункції гіпофізу з часом (Andrioli 2006, Agha 2007). Причиною цього прогресування гіпопітуїтаризму зазвичай є новоутворення або його лікування (Cohen 2003).</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Особливості застосування»</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Побічні реакції»</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</p>

<b>Важливий ідентифікований ризик: Панкреатит</b>	
Доказ зв'язку ризику з препаратом	<p>Панкреатит – це тяжкий медичний стан. У 80 % випадків панкреатиту, не пов'язаного з прийомом лікарських засобів, панкреатит самовиліковується (Mole 2009), і у більшості випадків минає без наслідків. Однак він може призводити до летальних наслідків, зазвичай у зв'язку із поліорганною недостатністю. Наслідки залежать від факторів ризику та терапевтичного</p>



	<p>лікування. Некроз, високий відсоток некротичних тканин підшлункової залози та утворення абсцесу збільшують частоту летальних випадків. Ранній початок лікування киснем, належне заміщення рідини та рання терапія антибіотиками при некротичному курсі захворювання зменшать ризик смерті. У деяких випадках може залишитись панкреатична кіста, що може призводити до абдомінального болю. Розрив кісти може спричинити перитоніт, фістулу або ерозію судин з наступною кровотечею (Mathew 2015).</p> <p>Панкреатит спостерігався у дослідженнях, які проводились компанією, та повідомлявся у добре задокументованих спонтанних повідомленнях та літературі. На добре самопочуття пацієнта може негативно вплинути раніше описані потенційні ускладнення та процедури. Слід враховувати можливість розвитку панкреатиту у пацієнтів, що лікуються соматропіном, особливо у дітей з абдомінальним болем (інструкція для медичного застосування лікарського засобу Сайзен®).</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Пацієнти із затримкою росту мають вищу частоту мітохондропатії (наприклад дефіцит Cox, MELAS та MERRF (міоклонічна епілепсія із розірваними червоними волокнами – дегенеративне захворювання нервової системи), яка збільшує ризик панкреатиту.</p> <p>Інші менш поширені фактори ризику, які також повідомлялися у деяких випадках і одержані з післяреєстраційних джерел, включають інфекцію ВІЛ, прийом певних препаратів, таких як антиретровірусні препарати, препарати вальпроєвої кислоти, гіперліпідемію, занадто високі дози соматропіну та хронічну хворобу нирок (особливо на пізніх стадіях захворювання) (Allen 1996; Araki 1992, Bruno 2000, Dominguez-Muñoz 1991, de Beaufort 2006, Finsterer 2004, Gukovsky 2011, Hou 2013, Maleth 2013, Malozowski 1995, Rutten 2008, Toyono 2001, Valdivielso 2014, Yadav 2003).</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Особливості застосування»</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Побічні реакції»</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</p>

#### **Важливий ідентифікований ризик: Синдром зап'ястного каналу**

Доказ зв'язку ризику з препаратом	<p>Синдром зап'ястного каналу – це защемлення серединного нерву, яке може бути пов'язане з повторними професійними травмами. Він проявляється скутістю, поколюванням та, іноді, слабкістю у пальцях та руці, і вражає переважно великий та вказівний і, іноді, також середній та безіменний пальці. Маленький палець не вражається. Якщо діагноз поставлений рано, а симптоми залишаються легкими, можуть допомогти часті перерви з покоем для руки, прикладання холоду та уникнення діяльності, що погіршує симптоми. У більш тяжких випадках симптоми може покращити накладання шини на зап'ясток, прийом нестероїдних протизапальних препаратів (НСПЗП) та ін'єкції стероїдів у зап'ястний канал. Для лікування стійких випадків потребується проведення операції.</p> <p>Синдром зап'ястного каналу спостерігався у дослідженнях, які проводились компанією, та повідомлявся у добре задокументованих спонтанних повідомленнях. На добре самопочуття пацієнта може негативно вплинути раніше описані потенційні ускладнення та процедури. Однак, якщо рано встановити симптоми затримки рідини та парестезію, припинити застосування соматропіну або зменшити його дозу, зазвичай розвитку синдрому зап'ястного каналу можна запобігти. У разі наявного синдрому зап'ястного каналу він минає у 50-80 % випадках.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Фактори ризику розвитку синдрому зап'ястного каналу у дорослих, що лікуються гормоном росту, включають відповідь гормону росту більше 1 мО/л після провокаційного тесту, дебют дефіциту гормон уросту у</p>

	<p>дорослому віці, старший вік та пацієнтів з вищим індексом маси тіла. Латентний час після першої дози до розвитку побічних реакцій, таких як артралгія, міалгія, парестезія, периферичний набряк та синдром зап'ястного каналу, у більшості випадків становив 1-3 місяців і зазвичай був пов'язаний зі збільшенням дози (Holmes 1995, Toogood 2004). Крім того, було знайдено, що високі середні рівні IGF-1 та максимальні рівні IGF-1 пов'язані з розвитком синдрому зап'ястного каналу (Cohn 1993, Holmes 1995).</p> <p>Той факт, що гормон росту може бути пов'язаний з розвитком синдрому зап'ястного каналу, також можна продемонструвати у пацієнтів з ендемогенно підвищеними рівнями гормону росту . У пацієнтів з акромегалією синдром зап'ястного каналу повідомлявся з частотою 18,7 – 64 % (Mestron 2004; Baum 1986), а про субклінічну форму синдрому зап'ястного каналу з ушкодженою провідністю серединного нерву, але без клінічних симптомів, повідомлялося частіше (81 %). (Kameyama 1993). Дослідження провідності серединного нерву показали пошкоджену провідність та збільшений серединний нерв у пацієнтів з акромегалією та синдромом зап'ястного каналу порівняно з тим, хто не мав синдрому зап'ястного каналу (Sasagawa 2015). Крім того, у дітей із міжфасціальним синдромом після початку лікування соматропіном розвивався синдром зап'ястного каналу (Blethen 1996).</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:  Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Особливості застосування»  Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Побічні реакції»  Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</p>

<b>Важливий ідентифікований ризик: Гінекомастія</b>	
Доказ зв'язку ризику з препаратом	<p>Гінекомастія – це ріст тканини молочної залози у чоловіків, і вона може розвинутися з одного або з обох боків. Вона може вплинути на пацієнтів психологічно. Терапія гінекомастії залежить від основного захворювання. У деяких випадках, гінекомастія минає при припиненні застосування препаратів, які її спричинили, або при призначенні тестостерону. У тяжких випадках, коли призначення ліків або відміна препарату, який її спричинив, неефективні, гінекомастію можна коригувати хірургічно.</p> <p>Гінекомастія спостерігалася у дослідженнях, які проводились компанією, та повідомлялася у добре задокументованих спонтанних повідомленнях. На добре фізичне та психологічне самопочуття пацієнта може негативно вплинути раніше описані потенційні ускладнення та процедури. Приблизно 96 % випадків гінекомастії, про які повідомлялося, є несерйозними, і третина випадків минала після припинення застосування гормону росту в межах кількох місяців, а у деяких випадках вона минала при подовженні лікування.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Більшість випадків гінекомастії, про які повідомлялося, були встановлені у дітей з дефіцитом гормону росту (Allen 1996, Malozowski et Stadel (1995). Але поодинокі випадки також повідомлялися для пацієнтів з НГВ, синдромом Нунана, синдромом Аарскога-Скотта, нейроендокринними розладами та при застосуванні для покращання будови тіла у осіб літнього віку (Malozowski et Stadel (1995), Cohn et al. (1993), Sullivan et al. (1998), Rudman et al (1991).</p> <p>Докази для чіткого встановлення факторів ризиків для розвитку гінекомастії вважаються занадто слабкими.</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:  Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Побічні реакції»  Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</p>

<b>Важливий ідентифікований ризик: Локалізовані та генералізовані реакції гіперчутливості</b>	
Доказ зв'язку ризику з препаратом	<p>Вплив реакцій гіперчутливості на особу залежить від їхньої тяжкості. Реакції гіперчутливості можуть бути локальними (навколо місця ін'єкції) або генералізованими (що вражають більші ділянки шкіри та, у рідкісних випадках, навіть увесь організм). Вплив локалізованих або легких та помірних генералізованих реакцій гіперчутливості на особу є малим і зазвичай самовиліковним. Симптоми можуть покращуватися при застосуванні препаратів кортикостероїдів та антигістамінних засобів. Тяжкі реакції гіперчутливості, такі як наприклад анафілактичні реакції/анафілактичний шок, загрожують життю, і їхній вплив на особу серйозний.</p> <p>Реакції гіперчутливості спостерігалися у дослідженнях, які проводилися компанією, та повідомлялися у добре задокументованих спонтанних повідомленнях. На добре самопочуття пацієнта можуть негативно вплинути генералізовані реакції, які проявляються свербіжем та висипанням на великих ділянках шкіри або навіть задишкою, та судинні проблеми (гіпотензія, запаморочення). Анафілактичні реакції загрожують життю. Повідомлялося лише про окремі випадки анафілактичних реакцій, для яких не можна повністю виключити причинного зв'язку з препаратом Сайзен® (соматропін). Також нечасто повідомлялося про генералізовані шкірні реакції.</p> <p>Велика кількість реакцій гіперчутливості (приблизно 95 %) є несерйозними (на підставі власних повідомлень: приблизно 95 %). Приблизно 0,2 % випадків загрожували життю. Результат таких реакцій загалом був сприятливий, і явище минало з або без коригуючого лікування. У більшості випадків лікування соматропіном можна було продовжувати. У деяких випадках лікування соматропіном було припинено. До цього часу немає повідомлень про летальні випадки після реакцій гіперчутливості, пов'язаних з лікуванням соматропіном.</p>
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з гіперчутливістю до соматропіну або допоміжних речовин препарату мають підвищений ризик розвитку локалізованих та генералізованих реакцій гіперчутливості.
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Протипоказання»</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Побічні реакції»</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</p>

<b>Важливий ідентифікований ризик: Локалізована ліпоатрофія</b>	
Доказ зв'язку ризику з препаратом	<p>Локалізована ліпоатрофія – це локалізована атрофія (западина) в шкірі в місці ін'єкції. Локалізована ліпоатрофія є несерйозним явищем, і в спонтанних повідомленнях ця реакція зазвичай фіксується від легкого до помірного ступеня тяжкості. Якщо змінювати місце ін'єкції, локалізована ліпоатрофія минає переважно без наслідків. Специфічне лікування відсутнє.</p> <p>Локалізована ліпоатрофія переважно повідомлялася у добре задокументованих спонтанних повідомленнях. Локалізована ліпоатрофія є косметичним дефектом і може вплинути лише на добре психологічне самопочуття пацієнта.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Єдиним відомим фактором ризику розвитку локалізованої ін'єкційної ліпоатрофії є ін'єкції в одне й те саме місце.</p> <p>Групи ризику точно не відомі. Один автор (Büyükgebiz 1999) запідозрив генетичну схильність. Він описав випадок тяжкої локалізованої ліпоатрофії у дівчинки з генною делецією 6,7 тисяч нуклеотидів, яка приймала гормонозамісну терапію гормоном росту (Хумантроп®),</p>

	починаючи з 2,5 років. Ін'єкції вводилися ручкою, а місце ін'єкції змінювали кожного дня. Наприкінці 6-го року лікування у неї розвинулася тяжка місцева ліпоатрофія на усіх чотирьох кінцівках. Через відсутність антитіл та на підставі неспецифічних результатів біопсії автори зробили припущення, що цей стан не є перехресною імунною реакцією з ліпідною тканиною і р-ЛГР, а прямим ліполітичним ефектом високих доз гормону росту. Крім того, автори запідозрили у дівчинки додаткову аномалію рецепторів гормону росту, оскільки у неї спостерігалася слабка відповідь на лікування гормоном росту, а антитіла до гормону росту були відсутніми.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Особливості застосування» Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Побічні реакції» Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.

<b>Важливий ідентифікований ризик: Лікарські взаємодії з</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>естрогенами</b></li> <li>• <b>кортикостероїдами</b></li> <li>• <b>препаратами, що метаболізуються цитохромом P450 3A4</b></li> <li>• <b>тиреοїдними гормонами</b></li> <li>• <b>протидіабетичними засобами</b></li> </ul>	
Доказ зв'язку ризику з препаратом	<p><u>Естрогени можуть зменшувати відповідь на гормон росту</u> Оскільки пероральні естрогени можуть зменшувати сироваткові рівні IGF-1 у відповідь на лікування соматропіном, пацієнти, які перорально приймають замісну терапію естрогенами, можуть потребувати більшого дозування соматропіну. Якщо жінка, яка приймає соматропін, починає пероральну терапію естрогенами, може бути необхідним збільшити дозу соматропіну для підтримання сироваткових рівнів IGF-1 в межах норми, притаманного віковому діапазону. Є повідомлення про подібні післяреєстраційні випадки, і в більшості повідомлень такі взаємодії є несерйозними.</p> <p><u>Вплив гормону росту на метаболізм кортикостероїдів</u> Пацієнти з частковим або повним дефіцитом адренкортикотропного гормону (АКТГ), для кого замісна терапія кортизолом є субоптимальною, можуть мати ризик клінічних проявів дефіциту кортизолу на початку терапії гормоном росту (соматропін). Повідомлення про випадки лікарських взаємодій між соматропіном та кортикостероїдами, які призводять до зменшення рівнів кортизолу, були одержані після реєстрації, і в більшості повідомлень такі взаємодії є несерйозними. У клінічних дослідженнях повідомлялося про окремі випадки (серйозні та несерйозні) гострої адренкортикальної недостатності та адренкортикальної недостатності. Ці явища спостерігались лише у пацієнтів з показаннями дитячий дефіцит гормону росту та дефіцит гормону росту у дорослому віці. Пацієнти мали кризу хвороби Аддисона в анамнезі, і такі явища дослідник оцінював як не пов'язані з препаратом.</p> <p><u>Вплив кортикостероїдів на лікування гормоном росту</u> У пацієнтів, що приймають соматропін та кортикостероїди в неадекватній дозі, може спостерігатися зменшений скачок росту. Рекомендується регулярний прийом призначених препаратів та регулярні візити до лікаря з контролем гормонального стану та проведенням замісної терапії. Повідомлення про випадки лікарських взаємодій між кортикостероїдами та соматропіном, які призводять до зменшення скачку росту, були</p>

	<p>одержані після реєстрації, і в більшості повідомлень такі взаємодії є несерйозними. Кількість повідомлень про цю взаємодію в контексті зменшення росту обмежена.</p> <p><u>Препарати, що метаболізуються цитохромом P450 3A4</u> Препарати, що метаболізуються CYP3A4, включають, наприклад, статеві стероїди, кортикостероїди, протисудомні засоби та циклоспорин. У пацієнтів, що приймають соматропін разом з препаратами, що метаболізуються CYP3A4, може спостерігатися недостатня ефективність одночасно застосовуваних препаратів з наступним зменшенням ефективності лікування того стану, для якого цей одночасно застосовуваний препарат був призначений. Дані, що вказують на цій потенційний ефект, були зібрані в дослідженні лікарських взаємодій, яке було проведено за участю дорослих з дефіцитом гормону росту. Однак висновком цього дослідження було те, що клінічне значення цих знахідок невідоме.</p> <p><u>Гормон росту впливає на метаболізм тиреоїдних гормонів</u> У пацієнтів, які застосовують соматропін, можуть спостерігатися зменшення рівня Т4 незалежно від того, чи він походить з ендогенних джерел, чи від екзогенної замісної терапії, що може призвести до гіпотиреоза. Гіпотиреоз зазвичай спостерігається у пацієнтів з латентним центральним гіпотиреозом, який зазвичай є супутнім станом у пацієнтів з гіпопітуїтаризмом. Повідомлення про випадки лікарських взаємодій між соматропіном та тиреоїдними гормонами, які призводять до гіпотиреоза, були одержані у клінічних дослідженнях, проведених компанією, та при проведенні післяреєстраційного нагляду. Більшість випадків таких взаємодій, про які повідомлялося, були несерйозними.</p> <p><u>Гормон росту впливає на протидіабетичні засоби</u> У пацієнтів, що застосовують соматропін, може спостерігатися збільшення рівня глюкози у крові через гіперглікемічний ефект гормону росту (соматропін). Повідомлення про випадки лікарських взаємодій між соматропіном та протидіабетичними засобами, які призводять до гіперглікемії, були одержані у клінічних дослідженнях, проведених компанією, та при проведенні післяреєстраційного нагляду. Більшість випадків таких взаємодій, про які повідомлялося, були несерйозними.</p>
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p><u>Естрогени можуть зменшувати відповідь на гормон росту</u> Одночасна терапія естрогенами або лікарськими засобами, що містять естрогени, є фактором ризику для розвитку взаємодій між соматропіном та естрогеном. Естрогени застосовуються як засіб контрацепції жінками репродуктивного віку або тими, хто має гіпофізарну недостатність (гіпопітуїтаризм), яка також вражає вироблення фолікулостимулюючого гормону та лютеїнізуючого гормону.</p> <p><u>Вплив гормону росту на метаболізм кортикостероїдів</u> До групи ризику входять пацієнти з гіпопітуїтаризмом та множинним дефіцитом гіпофізарних гормонів, що вражає вироблення АКТГ. Лікар має регулярно контролювати пацієнтів з дефіцитом гормону росту для оцінки прогресування гіпофізарної недостатності та впливу на інші гормони, такі як АКТГ, ТСГ тощо. Крім того, пацієнтів з ураженням функції надниркових залоз слід регулярно перевіряти і, можливо, індивідуально відкоригувати терапію кортикостероїдами.</p>

	<p><u>Вплив кортикостероїдів на лікування гормоном росту</u> До групи ризику входять пацієнти з гіпопітуїтаризмом та множинним дефіцитом гіпофізарних гормонів, що вражає вироблення АКТГ. Крім того, ця взаємодія може спостерігатися у пацієнтів з дефіцитом гормону росту та супутнім захворюванням, яке потребує лікування стероїдами (наприклад астма, аутоімунні захворювання, пацієнти після трансплантації тощо).</p> <p><u>Препарати, що метаболізуються цитохромом P450 3A4</u> Фактором ризику взаємодій між препаратами, що метаболізуються СYP3A4, та соматропіном, є одночасне застосування препаратів, що метаболізуються СYP3A4. Зміни дозування, нове призначення або відміна будь-яких з цих лікарських засобів або призначення іншого лікарського засобу, якому властиві взаємодії, може призвести до зменшення ефективності або безпеки одного з цих препаратів. Погане дотримання пацієнтом режиму прийому, що супроводжується нерегулярним або неправильним прийомом призначених препаратів, може зашкодити ефективності та безпеці препарату.</p> <p><u>Гормон росту впливає на метаболізм тиреоїдних гормонів</u> У пацієнтів з гіпопітуїтаризмом та множинним дефіцитом гіпофізарних гормонів, при якому слід заміщувати тиреоїдні гормони, підвищується ризик розвитку клінічно значущих взаємодій між соматропіном та тиреоїдними гормонами. У таких пацієнтів найімовірніші прояви гіпотиреоза, оскільки більшість з цих пацієнтів мають одночасне ураження вироблення тиреоїд-стимулюючого гормону (ТСТ) і зменшення тиреоїдних гормонів не може бути адекватно компенсоване організмом.</p> <p><u>Гормон росту впливає на протидіабетичні засоби</u> У пацієнтів, що застосовують протидіабетичні засоби, існує високий ризик розвитку підвищених рівнів глюкози у крові, якщо доза протидіабетичних препаратів не відкоригована.</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику: Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Особливості застосування» Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</p>

<p><b>Важливий потенційний ризик: Новоутворення</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Нові новоутворення</b></li> <li>• <b>Рецидиви/прогресування новоутворень</b></li> <li>• <b>Вторинні новоутворення</b></li> </ul>	
Доказ зв'язку ризику з препаратом	<p>Слід розрізняти доброякісні та злоякісні новоутворення. Злоякісні новоутворення врешті призводять до загрожуючих життю або летальних наслідків у разі наявності метастазів та враження життєво важливих органів (наприклад легень, печінки, головного мозку). Місце розташування доброякісних або злоякісних пухлин може значно погіршити життя і також може призвести до летальних наслідків, якщо ріст пухлини пошкоджує життєво важливий орган (наприклад, головний мозок, серце).</p> <p>Пухлини кісток можуть призводити до переламів, пухлини головного мозку можуть спричиняти параліч або розлади сенсорних чи моторних нервів.</p> <p>Терапевтичні втручання залежать від типу пухлини та її розташування. Вони включають випромінювання, хіміотерапію, хірургічні втручання та застосування інших коригуючих лікарських засобів.</p>

	<p>Новоутворення спостерігалися у дослідженнях, які проводились компанією, та повідомлялися у добре задокументованих спонтанних повідомленнях. Сайзен® (соматропін) містить р-ЛГР, який імітує природний соматропін, що виробляється організмом людини, і його ефекторним гормоном є IGF-1. Теоретичні та клінічні докази, одержані з різних джерел, дозволяють припустити можливий зв'язок між гормоном росту (соматропін) та розвитком злоякісних захворювань. Дослідження <i>in vivo</i> показали важливі мітотичні (клітинна реплікація) та анти-апоптичні (запобігання клітинної смерті) властивості IGF-1, що дозволяють припустити важливу роль IGF-1 у канцерогенезі.</p> <p>Однак значна підгрупа пацієнтів з дефіцитом гормону росту має схильність до рецидивів пухлин та дебюту вторинних новоутворень, незалежно від того, чи проводиться лікування препаратом Сайзен® (соматропін), чи ні. Поширеними причинами дефіциту гормону росту є внутрішньочерепні пухлини або їхнє лікування, яке вражає гіпофіз. Методи лікування пухлин, такі як випромінення та хіміотерапія, далі сприяють розвитку вторинних новоутворень. Крім того, пацієнти з медичною історією злоякісних новоутворень мають вищий ризик рецидиву злоякісного новоутворення.</p> <p>Да сьогодні немає клінічно підтверджених доказів того, що соматропін провокує розвиток пухлин або збільшує частоту рецидивів у пацієнтів з медичною історією пухлин. У дітей, які в дитинстві вилікувались від раку, повідомлялося про підвищений ризик розвитку вторинних новоутворень при лікуванні соматропіном. У пацієнтів, які лікували перше новоутворення променевою терапією, серед цих вторинних новоутворень найбільш поширеними були внутрішньочерепні пухлини, зокрема, менінгіоми.</p>
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p>Дефіцит гормону росту – це ендокринна патологія, яка частіше спостерігається у тих, хто вилікувався від раку, який вражав гіпоталамо-гіпофізарну систему, або у тих, які проходили протиракову терапію, зокрема опромінення черепу (Alvarez 2007, Woodmannsee 2013, Schmiegelow 2000, Sklar 2002). Ці новоутворення включали доброякісні та злоякісні пухлини головного мозку, такі як аденома гіпофізу, краніофарингіома, менінгіома, герміногенна пухлина, медулобластома, астроцитома, гліома тощо, які зазвичай видаляють, а потім лікують опроміненням черепу та/або хіміотерапією (Kryzanowska-Mittermayer 2015; Webb 2008). Крім того, пацієнти з раком крові, таким як, наприклад, лейкоз, проходять променевою терапією. Дефіцит гормону росту був знайдений, у 58 % тих, хто вилікувався від раку у дитинстві і приймав повне опромінення головного мозку інтенсивністю 24 грей (Gurney 2006, Woodmansee 2013). У педіатричних пацієнтів з попередніми новоутвореннями ризик розвитку вторинних новоутворень або рецидивів новоутворень зростає, якщо вони лікувались гормоном росту, і особливо якщо вони приймали попередню променевою терапією або хіміотерапією (Bell 2010).</p> <p>Додаткові фактори ризику включають інфекцію ВІЛ, вроджені захворювання або генетична схильність (наприклад, синдром хромосомної нестабільності, нейрофіброматоз тощо).</p>
<p>Заходи з мінімізації ризиків</p>	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Протипоказання»</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Особливості застосування»</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Побічні реакції» (лише лейкоз)</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</p>
<p>Додаткова діяльність з фармаконагляду</p>	<p>Додаткова діяльність з фармаконагляду (лише для НГВ):</p>

	<p>1. Дослідження EMR 200098-008: тривале обсерваційне дослідження препарату Сайзен® (SALTO)          Це дослідження належить до PASS і післяреєстраційних зобов'язань на запит Італійської Агенції (AIFA).          Первинна мета дослідження - оцінка тривалої безпеки препарату Сайзен® терміном до 10 років після відміни лікування по відношенню до розвитку цукрового діабету та злоякісних новоутворень за участю мінімально 200 осіб, які народились з НГВ та лікувались препаратом Сайзен®.</p> <p>2. Для цього важливого потенційного ризику існує специфічна анкета після лікування ('Cancer malignant tumors v1.0').</p>
--	--

<b>Важливий потенційний ризик: Внутрішньочерепна кровотеча та внутрішньочерепна аневризма</b>	
Доказ зв'язку ризику з препаратом	<p>Ішемічний інсульт (переривання кровопостачання артерією мозку) та мозкова кровотеча (геморагічний інсульт) можуть спричинити неврологічні розлади, залежно від тяжкості та поширення інсульту або мозкової кровотечі. Малий інсульт та кровотеча можуть минати без або з незначними неврологічними розладами. Тяжкий інсульт або мозкова кровотеча можуть призводити до паралічу та/або розладів рухів кінцівок, ураження зору, дисфагії, розладів мовлення, і набувати летальних наслідків.</p> <p>Лікування залежить від причини: ішемічний інсульт потребує або механічного видалення згустків крові, або медикаментозного лізису згустків крові. Альтернативно згустки крові або судинні бляшки можна видалити хірургічно, а звужена судина може бути розширена балоном або стентом. Геморагічний інсульт/мозкова кровотеча також можуть потребувати хірургічного втручання для відновлення кровоносної судини або видалення крові для зменшення тиску у головному мозку.</p> <p>Ішемічний та геморагічний інсульт спостерігалися у дослідженнях, які проводилися компанією, та повідомлялися у добре задокументованих спонтанних повідомленнях. Однак слід враховувати основне захворювання у популяції пацієнтів, які лікуються препаратом Сайзен® (соматропін). Більшість пацієнтів мали медичну історію пухлин головного мозку з лікуванням променевою терапією. Медична історія пухлини головного мозку та опромінення черепу є факторами ризику для розвитку інсульту. Інші пацієнти мали такі фактори ризику, як уроджені розлади головного мозку, метаболічні дефекти, що сприяють інсульту, та церебральні запальні розлади. Також вищий ризик є у пацієнтів, що народились з НГВ та певними генетичними розладами (Jancevska 2012). Частота ішемічного та геморагічного інсульту вважається вищою у пацієнтів з дефіцитом гормону росту, незалежно від того, чи вони приймали замісну терапію соматропіном. Прямий зв'язок між соматропіном та інсультом (ішемічним, геморагічним) до цього часу не можна встановити.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Пацієнти з дефіцитом гормону росту, що мають медичну історію новоутворень головного мозку та/або опромінення мозку, або затримку росту через інші уроджені захворювання, або пацієнти, що народились з НГВ, мають вищий ризик цереброваскулярних розладів.</p> <p>Ноган (2006) знайшов прямий зв'язок з певним гаплотипом промотера 1 дефіциту гормону росту та сімейним анамнезом інсульту у ранньому віці. Крім того, обговорюються фактори ризику, які включають поліморфізм рецепторів гормону росту, гіпертензію та зворотній зв'язок з кінцевим ростом у дорослому віці (Ноган 2006).</p> <p>Повідомлялось, що у пацієнтів, що народились з НГВ, існує більший ризик розвитку інсульту та інших захворювань, пов'язаних з ураженням судин, такими як, наприклад, метаболічний синдром, ішемічна хвороба серця</p>



	<p>(Jancevska 2012). Також, попереднє лікування пацієнтів з дефіцитом гормоном росту може впливати на збільшення ризику серцево-судинних патологій. У багатьох пацієнтів з дефіцитом гормону росту в анамнезі є пухлини головного мозку (медулобластома, краніофарингіома, астроцитома тощо), які лікували променевою терапією черепа та хіміотерапією. Пухлини головного мозку та променева терапія черепа збільшують ризик нейросудинних патологій у 100 разів порівняно із загальною педіатричною популяцією (Campen 2012).</p> <p>Крім того, інші уроджені захворювання, такі як синдром CHARGE, уроджені вади головного мозку, хвороба Реклінгхаузена (нейрофіброматоз) або супутні захворювання, такі як церебральний васкуліт, менінгіт або інфекція ВІЛ, пов'язані з вищим ризиком цереброваскулярних патологій або серцево-судинних уроджених вад (Lalani 2012, Rosser 2005, Kempster 2016, АНА 2017, Bodilsen 2014, Benjamin 2012).</p>
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: немає
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Для цього важливого потенційного ризику існує специфічна анкета після лікування ('Stroke v1.0').

<b>Важливий потенційний ризик: Імуногенність</b>	
Доказ зв'язку ризику з препаратом	<p>Імуногенність (розвиток антитіл до препарату (ADA)) може потенційно негативно впливати на ефективність препарату або спричинити побічні реакції, такі як місцеві реакції в місці ін'єкції, навіть анафілактичні реакції, і, теоретично, також аутоімунні реакції (перехресна реактивність ADA до власних білків/клітин організму). Відстрочені імуногенні реакції потенційно можуть проявлятися міалгією (м'язовий біль), артралгією (біль у суглобах) з лихоманкою, шкірним висипанням та свербіжем.</p> <p>ADA, які можуть бути нейтралізуючими антитілами або антитілами до клітин хазяїна, найчастіше спостерігалася у дослідженнях, які проводились компанією. Кількість добре задокументованих спонтанних повідомлень досить мала. Відсоток розвитку антитіл у дослідженнях, які проводились компанією, в окремих дослідженнях різняться і залежить від виду тесту, який використовувався для визначення антитіл (використовувалось декілька різних тестів), та популяції пацієнтів, які брали участь у дослідженні. Багато пацієнтів у клінічних дослідженнях вже проходили лікування перед включенням до дослідження, і ризик розвитку антитіл у таких пацієнтів був вищий, оскільки вони вже піддавались дії інших рекомбінантних екзогенних соматропінів. Крім того, ймовірно, що чутливість та специфічність різних тестів суттєво відрізнялись між собою. Однак ці відмінності не можна проаналізувати, оскільки деякі тести вже відсутні у продажу. Не було різниці в утворенні антитіл, яка б залежала від тривалості дослідження та часу наступних спостережень, які варіювалися від 2 до 4 років. У деяких випадках, антитіла з'являлись тимчасово і зникали протягом курсу лікування або наприкінці дослідження. У дослідженнях, які проводились компанією, лише окремі пацієнти мали тимчасове та незначне зменшення росту серед усіх пацієнтів з нейтралізуючими антитілами (NAb).</p> <p>Хоча про значний вплив ADA на ефективність та безпеку препарату невідомо, на сьогодні потенційні наслідки імунних реакцій до терапевтичних білків (наприклад, анафілаксія, аутоімунні реакції, відсутність ефективності) обґрунтовують класифікацію «імуногенність» як важливого потенційного ризику, оскільки у разі розвитку ці потенційні реакції можуть негативно вражати добре самопочуття пацієнтів.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Антитіла можуть розвиватися при застосуванні за усіма показаннями.</p> <p>У дуже рідкісних випадках, коли низькорослість пов'язана з делецією генного комплексу гормону росту, лікування гормоном росту може</p>

	<p>індукувати розвиток антитіл, що послаблюють ріст (Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Сайзен®).</p> <p>Інші фактори ризику включають попереднє лікування соматропіном, повторне лікування після тривалої перерви та існуючі антитіла, що утворились від попереднього впливу подібних або споріднених білків.</p> <p>Пацієнти з активованою імунною системою (наприклад, ті, хто страждають на хронічні інфекції, алергію та аутоімунні/аутозапальні захворювання) можуть бути більш схильними до імунної відповіді на терапевтичні білки.</p> <p>В інших умовах (наприклад, неправильне харчування, злоякісне захворювання на пізніх стадіях, захворювання на ВІЛ на пізніх стадіях, недостатність органів) імунна відповідь може бути менш ймовірною через уражену імунну систему.</p> <p>Імунна відповідь на терапевтичні білки також може пов'язана з віком пацієнта. Серед педіатричної популяції спостерігаються різні рівні становлення імунної системи залежно від віку, і може очікуватись неналежна імунна відповідь на біологічний препарат (ЕМЕА/СНМР/ВМWP/14327/2006 Rev. 1).</p> <p>Крім того, продукти розкладу препарату можуть мати імуногенний потенціал. У 4-тижневому дослідженні токсичності застосування штучно-застарілого рідкого препарату у щурів була показана його імуногенність після повторного введення (Сайзен®).</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Особливості застосування»</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Побічні реакції»</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.</p>
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Для цього важливого потенційного ризику існує специфічна анкета після лікування ('Immunogenicity_Antibody against treatment drug_v1.0').

<b>Важливий потенційний ризик: Гостра наднирникова недостатність</b>	
Доказ зв'язку ризику з препаратом	<p>Симптоми хвороби Аддисона повільно прогресують і зазвичай ігноруються. Якщо хворобу Аддисона залишити без лікування, наднирникова криза (гостра наднирникова недостатність) може бути спровокована стресовими факторами, такими як, наприклад, пошкодження кори наднирників або гіпофіза, травма, хірургічне втручання, інфекція, дегідратація, раптове припинення лікування кортизоном або хвороба.</p> <p>Симптоми наднирникової кризи включають раптовий пронизуючий біль у нижній частині спини, животі, боці, втрату апетиту, тяжке блювання та діарею з наступною дегідратацією, гіпотензію, слабкість, головний біль, стомлюваність, втрату свідомості, уповільнені рухи, лихоманку, тахікардію, озноб та надмірне потіння.</p> <p>Наднирникова криза може загрожувати життю та призводити до летальних наслідків, якщо не буде розпочато швидке та адекватне лікування.</p> <p>(Гостра) наднирникова недостатність спостерігалася у дослідженнях, які проводились компанією та повідомлялася у спонтанних повідомленнях. Крім того, на підставі механізму дії ферментів (11<math>\beta</math>-HSD1, 11<math>\beta</math>-HSD2) у периферичних тканинах, які регулюють активність кортизону та кортизолу, і чия активність може бути вражена соматропіном, можна запідозрити наявність потенційного зв'язку між гострою наднирниковою недостатністю та соматропіном. Однак сучасні наявні клінічні дані, одержані у клінічних дослідженнях, спонтанних повідомленнях та з літератури, не підтверджують зв'язок між застосуванням соматропіну та розвитком гострої наднирникової недостатності. Повідомлення про наднирникову недостатність мають фактор, що ускладнює оцінку, такий як відомий дефіцит АКТГ (зменшення або відсутність вироблення адренкортикотропного гормону гіпофізом), розлади функцій гіпофізу або</p>

	попередня наднирникова недостатність із супутньою інфекцією або іншими стресовими факторами, які призвели до загострення наднирникової недостатності та далі до наднирникової кризи.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику включають медичну історію наднирникової недостатності та дефіцит АКТГ, які можуть призводити до вторинної наднирникової недостатності. Ризик зростає під час інфекцій та у стресових ситуаціях, таких як травма, хірургічне втручання тощо. Під час таких обставин потрібно відповідним чином збільшити дозу кортизолу. Якщо дозу не збільшити або недостатньо збільшити, може розвинути гостра наднирникова недостатність (наднирникова криза). Інші фактори ризику включають дефіцит 11 $\beta$ -гідроксилази в корі надниркових залоз та інфекцію ВІЛ (Bulsari 2017, Sinha 2011, Meya 2007).
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Для цього важливого потенційного ризику існує специфічна анкета після лікування ('Acute adrenal insufficiency v1.0').

#### Відсутня інформація: Жінки у період вагітності та лактації

Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.
------------------------------	---

#### Відсутня інформація: Пацієнти літнього віку старше 65 років

Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Особливості застосування» Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.
------------------------------	--

#### Відсутня інформація: Застосування у дітей віком до 4 років

Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Показання» Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.
------------------------------	---

#### Відсутня інформація: Застосування у пацієнтів з ураженням печінки

Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Спосіб застосування та дози» Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Фармакологічні властивості» Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.
------------------------------	--

#### Відсутня інформація: Застосування у пацієнтів з ураженням нирок

Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Показання» Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Протипоказання» Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Фармакологічні властивості» Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.
------------------------------	---

Відсутня інформація: Застосування у пацієнтів із серцевими захворюваннями	
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику відсутні Додаткові заходи з мінімізації ризику відсутні.

## II.C План післяреєстраційного розвитку

### II.C.1 Дослідження, які є умовою видачі реєстраційного посвідчення

Наступні дослідження є умовою видачі реєстраційного посвідчення:

- EMR 200098-008 (SALTO)

Детальна інформація наведена у наступній таблиці.

Додаткова діяльність з фармаконагляду: запланована або та, що триває				
Дослідження (коротка та скорочена назва), мета та статус (заплановане/триває)	Стисла мета	Досліджувана проблема безпеки	Основні етапи (як вимагає регуляторний орган)	Термін виконання
Категорія 1 – Додаткова діяльність з фармаконагляду, що обов'язково вимагається і є умовою видачі реєстраційного посвідчення (що визначає користь і ризик)				
Не примінімо	Не примінімо	Не примінімо	Не примінімо	Не примінімо
Категорія 2 – Додаткова діяльність з фармаконагляду, що обов'язково вимагається і є окремим зобов'язанням в контексті умовної видачі реєстраційного посвідчення або реєстраційного посвідчення, виданого у виняткових обставинах (що визначає користь і ризик)				
<b>EMR 200098-008</b>  Тривале обсерваційне дослідження препарату Сайзен® (SALTO)  Проспективне, однокогортне обсерваційне тривале дослідження за участю низькорослих дітей, що народились замалими для свого гестаційного віку (НГВ), після лікування препаратом Сайзен®.	Первинна мета: • Оцінити тривалу безпеку препарату Сайзен® терміном до 10 років після відміни лікування по відношенню до розвитку цукрового діабету та новоутворень за участю мінімально 200 осіб, які народились з НГВ та лікувались препаратом Сайзен®  Вторинна мета:	Довготривале дослідження препарату Сайзен® тривалістю до 10 років після відміни лікування, щодо розвитку - цукрового діабету та - злоякісних новоутворень	Подача протоколу (початкова версія)	19 жовтня 2009

<p>Ціль та мета дослідження: Дослідження належить до PASS і є післяреєстраційним зобов'язанням на запит Італійської Медичної Агенції (AIFA)</p> <p>Статус: триває</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка розвитку метаболічного синдрому</li> <li>• Оцінка параметрів метаболізму глюкози</li> <li>• Характеристика злоякісних новоутворень, що спостерігаються</li> <li>• Кореляція метаболічного синдрому та/або розладів метаболізму глюкози або злоякісних новоутворень із сімейною спадковістю</li> <li>• Кореляція метаболічного синдрому та/або розладів метаболізму глюкози або злоякісних новоутворень зі станом пацієнта та медичною історією</li> </ul> <p>Досліджувана популяція: Особи з НГВ чоловічої та жіночої статі без обмежень віку, які назавжди припинили лікування р-лГР/Сайзен® в межах 5 років до включення до дослідження.</p>		Проміжний звіт	Планується до подання через 5 років після завершення набору (2025)
			Кінцевий звіт	2030

**Післяреєстраційні дослідження ефективності – заплановані та ті, що тривають – які є умовою видачі реєстраційного посвідчення або специфічними зобов'язаннями**

Дослідження (коротка та скорочена назва), мета та статус (заплановане/триває)	Стисла мета	Досліджувана проблема ефективності	Основні етапи	Термін виконання
Дослідження ефективності, які є умовою видачі реєстраційного посвідчення				
Не примінімо	Не примінімо	Не примінімо	Не примінімо	Не примінімо

Дослідження ефективності, які є окремим зобов'язанням в контексті умовної видачі реєстраційного посвідчення або реєстраційного посвідчення, виданого у виняткових обставинах				
--	--	--	--	--

Не примінімо	Не примінімо	Не примінімо	Не примінімо	Не примінімо
--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

## **П.С.2 Інші дослідження у плані післяреєстраційного розвитку**

На цей час у плані післяреєстраційного розвитку препарату Сайзен® інших досліджень немає.