

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

GENOTROPIN 5,3 mg/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
GENOTROPIN 12 mg/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

GENOTROPIN 5,3 mg/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje:
En dvodelni vložek vsebuje 6,1 mg somatotropina*. Po rekonstituciji je koncentracija somatotropina 5,3 mg/ml.

GENOTROPIN 12 mg/ml prašek in vehikel za raztopino za injiciranje:
En dvodelni vložek vsebuje 13,8 mg somatotropina*. Po rekonstituciji je koncentracija somatotropina 12 mg/ml.

* pridobljen iz celic *Escherichie coli* s tehnologijo rekombinantne DNK

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Dvodelni vložek vsebuje bel prašek v sprednjem razdelku in bistro raztopino v zadnjem razdelku.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Otroci

Motnja rasti zaradi nezadostnega izločanja ravnega hormona in motnja rasti, povezana s Turnerjevim sindromom ali kronično insuficienco ledvic.

Motnja rasti [vrednost standardne deviacije trenutne višine (tSD) < -2,5 in prilagojena višina staršev v tSD < -1] pri nizkih otrocih, rojenih premajhnih za gestacijsko starost (Small for Gestational Age - SGA), s porodno maso in/ali dolžino pod -2 SD, ki do 4. leta ali pozneje ne nadomestijo primanjkljaja višine [hitrosti rasti (HR) v tSD < 0 v zadnjem letu].

Prader-Willijev sindrom (PWS), za izboljšanje rasti in telesne sestave. Diagnozo PWS je treba potrditi z ustreznim genetskim testiranjem.

Odrasli

Nadomestno zdravljenje pri odraslih z izrazitim pomanjkanjem ravnega hormona.

Začetek v odrasli dobi: Bolniki s hudim pomanjkanjem ravnega hormona, ki je povezano s pomanjkanjem več hormonov zaradi bolezenskega dogajanja v hipotalamusu ali hipofizi in z ugotovljenim pomanjkanjem vsaj enega hipofiznega hormona, ki pa ni prolaktin. Ti bolniki morajo

opraviti ustrezno dinamično testiranje za diagnosticiranje ali izključitev pomanjkanja ravnega hormona.

Začetek v otroštvu: Bolniki, ki so imeli v otroštvu pomanjkanje ravnega hormona zaradi prirojenih, genetskih, pridobljenih ali idiopatskih vzrokov. Pri bolnikih s pomanjkanjem ravnega hormona, ki se je začelo v otroštvu, je treba sposobnost za izločanje tega hormona ponovno oceniti po koncu longitudinalne rasti. Pri bolnikih z veliko verjetnostjo za trajno pomanjkanje ravnega hormona – tj. v primeru prirojenega vzroka ali pomanjkanja zaradi bolezni hipofize/hipotalamusa ali možganskožilnega insulta – je insulinu podoben rastni faktor I (IGF-I) tSD < -2 po vsaj 4 tednih brez terapije z rastnim hormonom zadosten dokaz izrazitega pomanjkanja ravnega hormona.

Vsi drugi bolniki potrebujejo preizkus IGF-I in en stimulacijski test ravnega hormona.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje in raspored uporabe je treba določiti za vsakega bolnika posamezno.

Zdravilo je treba aplicirati subkutano, injekcijsko mesto pa menjavati, da bi preprečili lipoatrofijo.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

Motnja rasti zaradi nezadostnega izločanja ravnega hormona pri otrocih: Praviloma je priporočeni odmerek 0,025 - 0,035 mg/kg telesne mase na dan ali 0,7 - 1,0 mg/m² telesne površine na dan. Uporabljeni so bili celo večji odmerki.

Če se pomanjkanje ravnega hormona, ki se je začelo v otroštvu, nadaljuje v mladostniška leta, je treba zdravljenje nadaljevati, da bolnik doseže popoln telesni razvoj (npr. telesno sestavo, kostno maso). Med prehodnim obdobjem je eden od terapevtskih ciljev za spremljanje doseganja normalne največje kostne mase, ki je opredeljena kot vrednost T > -1 (tj. standardizirano na povprečno največjo kostno maso, izmerjeno z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo in upoštevanje spola in etnične pripadnosti). Smernice za odmerjanje pri odraslih glejte spodaj.

Prader-Willijev sindrom, za izboljšanje rasti in telesne sestave pri otrocih: Praviloma je priporočeni odmerek 0,035 mg/kg telesne mase na dan ali 1,0 mg/m² telesne površine na dan. Dnevni odmerek ne sme preseči 2,7 mg. Zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih, ki imajo hitrost rasti manjšo kot 1 cm na leto in skoraj zaprte epifize.

Zaostanek v rasti pri Turnerjevem sindromu: Priporočeni odmerek je 0,045 - 0,050 mg/kg telesne mase na dan ali 1,4 mg/m² telesne površine na dan.

Zaostanek v rasti pri kronični insuficienci ledvic: Priporočeni odmerek je 0,045 - 0,050 mg/kg telesne mase na dan (1,4 mg/m² telesne površine na dan). Če je hitrost rasti premajhna, utegnejo biti potrebni večji odmerki. Po šestih mesecih zdravljenja utegne biti potreben popravek odmerka.

Motnja rasti pri nizkih otrocih, rojenih premajhnih za gestacijsko starost: Ponavadi je priporočeni odmerek 0,035 mg/kg telesne mase na dan (1 mg/m² telesne površine na dan), dokler ni dosežena končna višina (glejte poglavje 5.1). Če je hitrost rasti v tSD pod +1, je treba zdravljenje po prvem letu prekiniti. Zdravljenje je treba prekiniti, če je hitrost rasti < 2 cm/leto in (če je potrebna potrditev) je kostna starost > 14 let (pri dekletih) oz. > 16 let (pri fantih), kar ustreza zaprtju epifiznih rastnih ploščic.

Priporočila za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih

Indikacija	mg/kg telesne mase odmerek/dan	mg/m ² telesne površine odmerek/dan
Pomanjkanje ravnega hormona pri otrocih	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Prader-Willijev sindrom pri otrocih	0,035	1,0
Turnerjev sindrom	0,045 - 0,050	1,4
Kronična insuficienca ledvic	0,045 - 0,050	1,4
Otroci, rojeni premajhni za gestacijsko starost	0,035	1,0

Pomanjkanje ravnega hormona pri odraslih bolnikih: Pri bolnikih, ki nadaljujejo zdravljenje z ravnim hormonom po njegovem pomanjkanju v otroštvu, je priporočeni odmerek za ponoven začetek od 0,2 do 0,5 mg na dan. Odmerek je treba postopno povečevati ali zmanjševati glede na potrebe posameznega bolnika, glede na koncentracijo IGF-I.

Pri bolnikih z začetkom pomanjkanja ravnega hormona v odrasli dobi je zdravljenje treba začeti z majhnim odmerkom, 0,15 - 0,3 mg na dan. Odmerek je treba postopoma povečevati glede na bolnikove individualne potrebe, določene s koncentracijo IGF-I.

V obeh primerih mora biti cilj zdravljenja koncentracija IGF-I znotraj 2 tSD od povprečja, prilagojenega za starost. Bolnikom, ki imajo na začetku zdravljenja normalno koncentracijo IGF-I, je treba ravnim hormon aplikirati do koncentracije IGF-I v zgornjem območju normalnega in ne višjega od 2 v tSD. Kot vodilo za titriranje odmerka je mogoče uporabiti tudi klinični odziv in neželene učinke. Ugotovljeno je, da se nekaterim bolnikom s pomanjkanjem ravnega hormona raven IGF-I kljub dobremu kliničnemu odzivu ne normalizira; takšni bolniki ne potrebujejo povečevanja odmerka. Vzdrževalni odmerek redko presega 1,0 mg/dan. Ženske lahko potrebujejo večje odmerke kot moški, pri čemer se občutljivost za IGF-I pri moških s časom povečuje. To pomeni, da pri ženskah, še posebej tistih, ki se zdravijo s peroralnimi estrogeni, obstaja tveganje za nezadostno zdravljenje, pri moških pa za prekomerno zdravljenje. Natančnost odmerka ravnega hormona je zato treba kontrolirati na 6 mesecev. Ker normalno fiziološko nastajanje ravnega hormona z leti upada, je treba odmerek zmanjšati.

Starejši bolniki: Bolnike, starejše od 60 let, je treba začeti zdraviti z odmerkom od 0,1 do 0,2 mg na dan. Odmerek počasi povečujemo v skladu s potrebami posameznega bolnika. Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek. Vzdrževalni odmerek pri teh bolnikih redko preseže 0,5 mg na dan.

Izkušnje pri bolnikih, starejših od 80 let, so omejene. Starejši bolniki so morda bolj občutljivi za delovanje zdravila Genotropin, zato bi lahko bili bolj nagnjeni k pojavi neželenih učinkov.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Somatropina se ne sme uporabljati, če obstaja kakršenkoli dokaz o aktivnosti tumorja. Intrakranialni tumorji morajo biti neaktivni, zdravljenje tumorjev pa mora biti končano pred začetkom zdravljenja z ravnim hormonom. Ob kakršnemkoli dokazu o rasti tumorja je treba zdravljenje prekiniti.

Zdravila Genotropin se ne sme uporabljati za spodbujanje rasti pri otrocih z zaprtimi epifizami.

Z zdravilom Genotropin se ne sme zdraviti bolnikov z resnim akutnim bolezenskim stanjem, ki imajo zaplete po operaciji na odprtem srcu, operaciji v trebuhu, multipli neugodni travmi, akutni odpovedi dihanja ali podobna stanja (glede bolnikov na nadomestnem zdravljenju glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Diagnozo in zdravljenje z zdravilom Genotropin morajo začeti in nadzorovati zdravniki, ustrezno usposobljeni in izkušeni v diagnosticiranju in vodenju bolnikov s terapevtsko indikacijo, za katero se zdravilo uporablja.

Zelo redek neželen učinek je miozitis, ki je morda povezan s konzervansom metakrezolom. V primeru mialgije ali zelo hude bolečine na injekcijskem mestu je treba upoštevati možnost miozitisa; če je ta potrjen, je treba uporabiti pripravek zdravila Genotropin brez metakrezola.

Največjega priporočenega dnevnega odmerka se ne sme preseči (glejte poglavje 4.2).

Občutljivost na insulin

Somatropin lahko zmanjša občutljivost na insulin. Pri bolnikih z diabetesom mellitusom bo morda ob uvedbi zdravljenja s somatropinom treba prilagoditi odmerek insulina. Bolnike z diabetesom, glukozno intoleranco ali z dodatnimi dejavniki tveganja za diabetes je med zdravljenjem s somatropinom treba skrbno spremljati.

Delovanje ščitnice

Rastni hormon poveča obseg zunajščitnične pretvorbe T4 v T3; posledica je lahko znižanje koncentracije T4 in zvišanje koncentracije T3 v serumu. Medtem ko je pri večini zdravih preiskovancih ostala periferna koncentracija ščitničnih hormonov na splošno v referenčnem območju, se hipotiroidizem teoretično lahko razvije pri osebah s subkliničnim hipotiroidizmom. Posledično je zato potrebno spremljati delovanje ščitnice pri vseh bolnikih. Pri bolnikih s hipopituitarizmom, ki so na standardnem nadomestnem zdravljenju, je pri zdravljenju z rastnim hormonom treba pozorno spremljati možni učinek na delovanje ščitnice.

Hipoadrenalizem

Uvedba zdravljenja s somatropinom lahko povzroči zaviranje 11 β HSD-1 in zmanjšanje koncentracij kortizola v serumu. Pri bolnikih, ki se zdravijo s somatropinom, se lahko izrazi predhodno prikriti centralni (sekundarni) hipoadrenalizem, ki lahko zahteva nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi. Pri bolnikih, ki zaradi predhodno ugotovljenega hipoadrenalizma že prejemajo nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi, bo po uvedbi zdravljenja s somatropinom morda treba povečati vzdrževalni ali stresni odmerek glukokortikoidov (glejte poglavje 4.5).

Uporaba skupaj s peroralnim estrogenskim zdravljenjem

Če se ženska, ki jemlje somatropin, začne zdraviti s peroralnimi estrogeni, bo odmerek somatropina morda treba povečati, da se vrednosti serumskega IGF-1 ohranijo v normalnem starostno primernem razponu. Nasprotno, če ženska, ki se zdravi s somatropinom, preneha z zdravljenjem s peroralnimi estrogeni, bo odmerek somatropina morda treba zmanjšati, da se prepreči presežek ravnega hormona in/ali pojav neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5).

Pri pomanjkanju ravnega hormona, ki je posledica zdravljenja maligne bolezni, je priporočljivo biti pozoren na znake ponovitve malignoma. Pri bolnikih, ki so v otroštvu preživeli raka in so bili po prvem tumorju zdravljeni s somatropinom, so poročali o povečanem tveganju za pojav drugega tumorja. Najpogostejši od teh so bili intrakranialni tumorji, predvsem meningiomi, pri bolnikih, ki so bili pri prvem tumorju zdravljeni z obsevanjem glave.

Pri bolnikih z endokrinimi boleznimi, vključno s pomanjkanjem ravnega hormona, utegne biti zdrs epifize glavnice stegenice pogostejši kot v splošni populaciji. Otroke, ki med zdravljenjem s somatropinom šepajo, je treba klinično pregledati.

Benigna intrakranialna hipertenzija

V primeru hudega ali ponavljajočega se glavobola, težav z vidom, navzee in/ali bruhanja je priporočljivo opraviti fundoskopijo, da bi odkrili edem papile. Če pregled potrdi edem papile, je treba upoštevati možnost benigne intrakranialne hipertenzije in zdravljenje z rastnim hormonom prekiniti, če je potrebno. Trenutno ni zadostnih dokazov, da bi lahko tako ali drugače svetovali glede nadaljevanja zdravljenja z rastnim hormonom pri bolnikih z odpravljenno intrakranialno hipertenzijo. V primeru ponovne uvedbe zdravljenja je treba bolnika skrbno spremljati glede simptomov intrakranialne hipertenzije.

Levkemija

Pri majhnem številu bolnikov s pomanjkanjem ravnega hormona, od katerih so bili nekateri zdravljeni s somatropinom, so poročali o levkemiji. Vendar ni dokazov za povečano pojavnost levkemije pri prejemnikih ravnega hormona brez predispozicijskih dejavnikov.

Protitelesa

Kot pri vseh izdelkih, ki vsebujejo somatropin, se lahko pri majhnem odstotku bolnikov razvijejo protitelesa proti zdravilu Genotropin. Zdravilo Genotropin je povzročilo nastanek protiteles pri približno 1 % bolnikov. Sposobnost vezave teh protiteles je majhna in nimajo nobenega učinka na hitrost rasti. Preskušanje na prisotnost protiteles proti somatropinu je treba opraviti pri vsakem bolniku z nepojasnjanim pomanjkanjem odziva.

Starejši bolniki

Izkušnje pri bolnikih, starejših od 80 let, so omejene. Starejši bolniki so morda bolj občutljivi za delovanje zdravila Genotropin, zato bi lahko bili bolj nagnjeni k pojavu neželenih učinkov.

Resno akutno bolezensko stanje

Učinkovitost zdravila Genotropin pri okrevanju so proučevali v dveh s placebom nadzorovanih preskušanjih. Zajeli sta 522 odraslih bolnikov z resnim bolezenskim stanjem, ki so imeli zaplete po operaciji na odprtem srcu, operaciji v trebuhu, multipli nezgodni travmi ali akutni odpovedi dihanja. Pri bolnikih, ki so prejeli 5,3 ali 8 mg zdravila Genotropin na dan, je bila umrljivost večja kot pri tistih, ki so prejeli placebo (42 % v primerjavi z 19 %). Na podlagi teh informacij takšni bolniki ne smejo dobivati zdravila Genotropin. Ker ni na voljo podatkov o varnosti nadomestnega zdravljenja z rastnim hormonom pri bolnikih z resnim akutnim bolezenskim stanjem, je treba koristi nadaljnega zdravljenja v teh okoliščinah pretehtati v primerjavi z možnimi tveganji.

Pri vseh bolnikih, pri katerih se pojavi drugo ali podobno resno akutno bolezensko stanje, je treba možne koristi zdravljenja z zdravilom Genotropin pretehtati v primerjavi z možnimi tveganji.

Pankreatitis

Čeprav je pankreatitis redek, je treba nanj pomisliti pri bolnikih, zdravljenih s somatropinom, predvsem pri otrocih, pri katerih se pojavi bolečina v trebuhu.

Prader-Willijev sindrom

Pri bolnikih s PWS mora zdravljenje vedno potekati v kombinaciji s prehrano z omejenim energijskim vnosom.

Opisani so bili smrtni primeri med uporabo ravnega hormona pri pediatričnih bolnikih s Prader-Willijevim sindromom, ki so imeli enega ali več od naslednjih dejavnikov tveganja: hudo debelost (bolniki, ki presegajo razmerje masa/višina 200 %), anamnezo motenj dihanja ali apneje med spanjem

ali neugotovljeno okužbo dihal. Bolj ogroženi utegnejo biti bolniki z enim ali več teh dejavnikov tveganja.

Pred začetkom zdravljenja s somatropinom je treba bolnike s Prader-Willijevim sindromom pregledati glede obstrukcije zgornjih dihal, apneje med spanjem in okužb dihal.

Če so ugotovitve pri oceni obstrukcije zgornjih dihal patološke, je treba otroka pred začetkom zdravljenja z rastnim hormonom napotiti k specialistu otorinolaringologu (ORL) za zdravljenje in odpravo boleznih dihal.

Apnejo med spanjem je treba pred začetkom zdravljenja z rastnim hormonom oceniti z uveljavljenimi preiskavami, npr. s polisomnografijo ali oksimetrijo čez noč. Če obstaja sum na apnejo med spanjem, je treba bolnika nadzirati.

Če se med zdravljenjem s somatropinom pri bolnikih pojavijo znaki obstrukcije zgornjih dihal (vključno s pojavom ali stopnjevanjem smrčanja), je treba zdravljenje prekiniti in opraviti ponoven ORL pregled.

Vse bolnike s Prader-Willijevim sindromom je treba nadzorovati, če obstaja sum na apnejo v spanju.

Bolnike je treba nadzirati glede znakov okužb dihal. Te okužbe je treba diagnosticirati čimprej in jih agresivno zdraviti.

Pri vseh bolnikih s Prader-Willijevim sindromom je pred in med zdravljenjem z rastnim hormonom potreben tudi učinkovit nadzor telesne mase.

Pri bolnikih s Prader-Willijevim sindromom je pogosta skolioza. Skolioza lahko med obdobjem hitre rasti napreduje pri vsakem otroku. Med zdravljenjem je treba nadzirati znake skolioze.

Izkušnje z dolgotrajnim zdravljenjem odraslih bolnikov in bolnikov s Prader-Willijevim sindromom so omejene.

Premajhni za gestacijsko starost

Pri nizkih otrocih, rojenih SGA, je treba pred začetkom zdravljenja izključiti druge medicinske vzroke ali zdravljenja, ki bi lahko povzročili motnjo rasti.

Pri otrocih, rojenih SGA, je pred začetkom zdravljenja in nato enkrat na leto priporočljivo izmeriti insulin na tešče in glukozo v krvi. Pri bolnikih, ki jih bolj ogroža diabetes mellitus (npr. družinska anamneza diabetesa, debelost, huda odpornost na insulin, *acanthosis nigricans*), je treba opraviti peroralni obremenitveni tolerančni test z glukozo (OGTT). Če se pojavi izražen diabetes, se ravnega hormona ne sme uporabiti.

Pri otrocih, rojenih SGA, je pred začetkom zdravljenja in nato dvakrat na leto priporočljivo izmeriti koncentracijo IGF-I. Če koncentracija IGF-I pri ponovljenih meritvah presega +2 SD v primerjavi z referenčno vrednostjo za starost in pubertetni status, je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka upoštevaje razmerje IGF-I/IGFBP-3 (vezalna beljakovina 3 insulinskega ravnega faktorja I).

Izkušnje z uvedbo zdravljenja pri bolnikih, rojenih SGA, ki so blizu začetka pubertete, so omejene. Zato zdravljenja ni priporočljivo začeti v obdobju blizu začetka pubertete. Izkušnje pri bolnikih s Silver-Russellovim sindromom so omejene.

Pridobitev višine, dosežena med zdravljenjem z rastnim hormonom pri nizkih otrocih, rojenih SGA, se lahko v določeni meri izgubi, če se zdravljenje konča, preden je dosežena končna višina.

Kronična ledvična insuficienca

Pri kronični ledvični insuficienci mora biti delovanje ledvic pred uvedbo zdravljenja pod 50 % normalnega (poglavje 4.2). Za potrditev motnje rasti je treba pred uvedbo zdravljenja rast spremljati eno leto. Med tem obdobjem je treba uvesti konzervativno zdravljenje ledvične odpovedi (kar vključuje nadzor acidoze, hiperparatiroidizma in prehranskega stanja) in le-to vzdrževati med zdravljenjem. V primeru presaditve ledvice je treba zdravljenje prekiniti.

Za zdaj ni podatkov o končni višini pri bolnikih s kronično insuficienco ledvic, zdravljenih z zdravilom Genotropin.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno zdravljenje z glukokortikoidi zavre učinke spodbujanja rasti izdelkov, ki vsebujejo somatropin. Pri bolnikih s pomanjkanjem ACTH je treba nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi skrbno prilagoditi, da bi preprečili kakršenkoli zaviralni učinek na rast. Pri bolnikih, zdravljenih z glukokortikoidi, je treba skrbno nadzorovati njihovo rast in oceniti potencialni vpliv zdravljenja z glukokortikoidi na rast.

Rastni hormon zmanjša pretvorbo kortizona v kortizol, pri čemer se lahko izrazi predhodno prikrit centralni hipoadrenalizem ali pa nizki nadomestni odmerki glukokortikoidov postanejo neučinkoviti (glejte poglavje 4.4).

Podatki študije medsebojnega delovanja pri odraslih s pomanjkanjem ravnega hormona kažejo, da lahko uporaba somatropina poveča očistek snovi, ki jih presnavljajo izoencimi citokroma P450. Posebno se lahko poveča očistek snovi, ki jih presnavlja citokrom P450 3A4 (npr. spolnih steroidov, kortikosteroidov, antiepileptikov in ciklosporina); posledica je zmanjšanje koncentracije teh snovi v plazmi. Klinični pomen tega ni znan.

Glejte tudi poglavje 4.4 za navedbe v zvezi z diabetesom mellitusom in boleznimi ščitnice.

Pri ženskah na peroralnem estrogenskem nadomestnem zdravljenju bo za dosego cilja zdravljenja morda potreben večji odmerek ravnega hormona (glejte poglavje 4.4).

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni dovolj študij na živalih, da bi lahko ugotovili vpliv zdravila na nosečnost, embriofetalni razvoj, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Klinične študije o izpostavljenosti med nosečnostjo niso na voljo. Zato za izdelke, ki vsebujejo somatropin, uporaba med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljiva.

Dojenje

Pri doječih materah ni bilo izvedenih kliničnih študij z izdelki, ki vsebujejo somatropin. Ni znano, ali se somatropin izloča v materino mleko, toda absorpcija nespremenjene beljakovine iz dojenčkovih prebavil je zelo neverjetna. Zato je potrebna previdnost pri dajanju izdelkov, ki vsebujejo somatropin, doječim materam.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Genotropin nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Za bolnike s pomanjkanjem ravnega hormona je značilen primanjkljaj zunajceličnega volumna. Ko se začne zdravljenje s somatotropinom, je ta primanjkljaj hitro odpravljen. Pri odraslih bolnikih so pogosti neželeni učinki, povezani z zastajanjem tekočine, npr. periferni edemi, obrazni edem, mišično-skeletna okorelost, artralgiya, mialgiya in parestezija. Na splošno so ti neželeni učinki blagi do zmerni, pojavijo se v prvih mesecih zdravljenja in minejo sami ali po zmanjšanju odmerka.

Incidenca teh neželenih učinkov je povezana z uporabljenim odmerkom in bolnikovo starostjo in je morda obratno sorazmerna z bolnikovo starostjo ob pojavu pomanjkanja ravnega hormona. Pri otrocih takšni neželeni učinki niso pogosti.

Zdravilo Genotropin je povzročilo nastanek protiteles pri približno 1 % bolnikov. Vezavna kapaciteta teh protiteles je bila majhna in njihovega pojava niso spremljale klinične spremembe (glejte poglavje 4.4).

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki so v preglednici 1 navedeni po organskih sistemih za otroke in odrasle, z naslednjo pogostnostjo: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Preglednica neželenih učinkov

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Zelo redki ($< 1/10.000$)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			(otroci) levkemija [†]			
Presnovne in prehranske motnje						(odrasli in otroci) diabetes mellitus tipa 2
Bolezni živčevja		(odrasli) parestezija* (odrasli) sindrom zapestnega kanala	(otroci) benigna intrakranialna hipertenzija (otroci) parestezija*			(odrasli) benigna intrakranialna hipertenzija (odrasli in otroci) glavobol
Bolezni kože in podkožja			(otroci) izpuščaj**, pruritus**;			(odrasli) izpuščaj**, pruritus**;

Preglednica 1: Preglednica neželenih učinkov

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Zelo redki (< 1/10.000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
			urtikarija**			urtikarija**
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	(odrasli) artralgijs*	(odrasli) mialgijs* (odrasli) mišično-skeletna okorelost* (otroci) artralgijs*	(otroci) mialgijs*			(otroci) mišično-skeletna okorelost*
Motnje reprodukcije in dojk			(odrasli in otroci) ginekomastija			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	(odrasli) periferni edem*	(otroci) reakcija na mestu injiciranja [§]	(otroci) periferni edem*			(odrasli in otroci) obrazni edem* (odrasli) reakcija na mestu injiciranja [§]
Preiskave						(odrasli in otroci) znižana koncentracija kortizola v krvi [‡]

* Na splošno so ti neželeni učinki blagi do zmerni, pojavijo se v prvih mesecih zdravljenja in izzvenijo sami ali po zmanjšanju odmerka. Incidenca teh neželenih učinkov je povezana z uporabljenim odmerkom in bolnikovo starostjo in je lahko obratno sorazmerna z bolnikovo starostjo ob pojavu pomanjkanja ravnega hormona.

** Neželeni učinki zdravila, ki so jih opazili v obdobju trženja.

§ Pri otrocih so poročali o prehodnih reakcijah na mestu injiciranja.

‡ Klinični pomen ni znan.

† O neželenem učinku so poročali pri otrocih s pomanjkanjem ravnega hormona, ki so se zdravili s somatropinom, vendar kaže, da je incidenca podobna kot pri otrocih brez pomanjkanja ravnega hormona.

Zmanjšana serumska koncentracija kortizola

Opisano je, da somatropin zmanjša koncentracijo kortizola v serumu, morda z vplivom na prenašalne beljakovine ali s povečanjem očistka v jetrih. Klinični pomen tega je verjetno majhen. Kljub temu je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Genotropin optimirati nadomestno zdravljenje s kortikosteroidi.

Prader-Willijev sindrom

V pomarketiškem obdobju so pri bolnikih s Prader-Willijevim sindromom, ki so se zdravili s somatropinom, poročali o redkih primerih nenadne smrti; vzročna povezava ni bila dokazana.

Levkemija

V obdobju trženja so pri otrocih s pomanjkanjem ravnega hormona, nekateri so bili zdravljeni s somatotropinom, poročali o primerih levkemije. Vendar pa dokazov o povečanem tveganju za levkemijo brez predispozicijskih dejavnikov, kot sta obsevanje možganov ali glave, ni.

Zdrs epifize glavice stegenice in Legg-Calve-Perthesova bolezen

Pri otrocih, zdravljenim z rastnim hormonom, so poročali o zdrsu epifize glavice stegenice in Legg-Calve-Perthesovi bolezni. Zdrs epifize glavice stegenice je pogostejši pri endokrinih motnjah, Legg-Calve-Perthesova bolezen pa pri bolnikih nizke rasti. Vendar ni znano ali sta ti dve stanji med zdravljenjem s somatotropinom bolj pogosti ali ne. Na ta stanja je treba pomisliti pri otrocih z neugodjem ali bolečino v kolku ali kolenu.

Drugi neželeni učinki

Drugi neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem s somatotropinom, so hiperglikemija zaradi zmanjšanja občutljivosti na insulin, znižan nivo prostega tiroksina in benigna intrakranialna hipertenzija.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Akutno preveliko odmerjanje lahko sprva povzroči hipoglikemijo, nato pa hiperglikemijo.

Dolgoročno preveliko odmerjanje bi lahko povzročilo simptome in znake, kakršni so znani pri prekomernem izločanju človeškega ravnega hormona.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hormoni prednjega režnja hipofize in sorodne učinkovine

Oznaka ATC: H01AC01

Somatropin je močan presnovni hormon, pomemben za presnovo maščob, ogljikovih hidratov in beljakovin. Pri otrocih s pomanjkanjem endogenega ravnega hormona somatotropin spodbudi linearno rast in poveča hitrost rasti. Pri otrocih in odraslih somatotropin ohranja normalno telesno sestavo, ker poveča zadrževanje dušika, stimulira rast skeletnih mišic in mobilizira telesno maščevje. Visceralno maščobno tkivo je posebej odzivno na somatotropin. Poleg tega, da pospeši lipolizo, somatotropin zmanjša sprejemanje trigliceridov v telesne maščobne zaloge. Somatotropin poveča koncentracijo IGF-I

in IGFBP-3 (vezavna beljakovina 3 za insulinu podoben rastni dejavnik) v serumu. Poleg tega ima dokazane naslednje učinke:

- Presnova maščob: Somatropin inducira jetrne receptorje za holesterol LDL in vpliva na sestavo lipidov in lipoproteinov v serumu. Na splošno uporaba somatropina pri bolnikih s pomanjkanjem ravnega hormona zniža holesterol LDL in apolipoprotein B v serumu. Zmanjša se lahko tudi celotni holesterol v serumu.
- Presnova ogljikovih hidratov: Somatropin zviša raven insulina, toda glukoza v krvi na tešče se ponavadi ne spremeni. Otroci s hipopituitarizmom lahko doživijo hipoglikemijo na tešče. Somatropin to odpravi.
- Presnova vode in mineralov: Pomanjkanje ravnega hormona spremlja zmanjšanje volumna plazme in zunajceličnega volumna. Po zdravljenju s somatropinom se oba hitro povečata. Somatropin sproži zadrževanje natrija, kalija in fosforja.
- Kostna presnova: Somatropin spodbuja obrat skeletne kostnine. Dolgotrajna uporaba somatropina pri bolnikih s pomanjkanjem ravnega hormona, ki imajo osteopenijo, povzroči povečanje kostne mineralne vsebnosti in gostote na mestih, ki nosijo težo.
- Telesna zmogljivost: Po dolgoročnem zdravljenju s somatropinom se izboljšata mišična moč in sposobnost za telesno vadbo. Somatropin poveča tudi minutni volumen srca, a mehanizem tega bo treba še pojasniti. Morda k temu pripomore zmanjšanje perifernega žilnega upora.

V kliničnih preizkušanjih pri nizkih otrocih, rojenih SGA, so za zdravljenje do dosega končne višine uporabljali odmerka 0,033 in 0,067 mg/kg telesne mase/dan. Pri 56 bolnikih, ki so bili zdravljeni nepretrgano in so dosegli (skoraj) končno višino, je bila povprečna sprememba od višine na začetku zdravljenja v tSD +1,90 (0,033 mg/kg telesne mase na dan) in +2,19 (0,067 mg/kg telesne mase na dan). Podatki v literaturi o nezdravljenih otrocih, rojenih SGA, ki niso zgodaj nadomestili zaostanka v rasti, nakazujejo pozno rast za 0,5 v tSD.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Biološka uporabnost subkutano apliciranega somatropina je pri zdravih preiskovancih in pri bolnikih s pomanjkanjem ravnega hormona približno 80 %. Subkutani odmerek 0,035 mg/kg somatropina povzroči C_{max} v plazmi od 13 do 35 ng/ml in t_{max} znaša od 3 do 6 ur.

Izločanje

Povprečni terminalni razpolovni čas somatropina po intravenski aplikaciji pri odraslih s pomanjkanjem ravnega hormona je približno 0,4 ure. Po subkutani aplikaciji pa so doseženi razpolovni časi od 2 do 3 ure. Ugotovljena razlika je verjetno posledica počasne absorpcije z injekcijskega mesta po subkutani aplikaciji.

Subpopulacije

Kaže, da je absolutna biološka uporabnost somatropina po subkutani aplikaciji pri moških in ženskah podobna.

Informacij o farmakokinetiki somatropina v geriatrični in pediatrični populaciji, pri različnih rasah ter pri bolnikih z insuficienco ledvic, jeter ali srca, bodisi ni bodisi so nepopolne.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah splošne toksičnosti, lokalne tolerance in toksičnih učinkov na sposobnost razmnoževanja niso ugotovili klinično pomembnih učinkov.

Genotoksične študije genskih mutacij in indukcije kromosomskih aberacij *in vitro* in *in vivo* so bile negativne. Študij kancerogenosti z zdravilom Genotropin niso izvedli.

V eni študiji *in vitro* so pri limfocitih bolnika, dolgoročno zdravljenega s somatropinom, po dodatku radiomimetičnega zdravila bleomicina opazili večjo krhkost kromosomov. Klinični pomen tega ni jasan.

V drugi študiji niso odkrili povečanja kromosomskih nepravilnosti v limfocitih bolnikov, ki so dolgoročno prejeli terapijo s somatropinom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek (sprednji razdelek):

- glicin (E640)
- brezvodni natrijev dihidrogenfosfat (E339)
- brezvodni natrijev hidrogenfosfat (E339)
- manitol (E421)

Vehikel (zadnji razdelek):

- metakrezol
- manitol (E421)
- voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti po rekonstituciji: Kemična in fizikalna stabilnost je bila dokazana za 28 dni pri temperaturi 2 °C - 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika lahko zdravilo po rekonstituciji hranite 28 dni pri temperaturi 2 °C - 8 °C. Če se ne porabi takoj, je za čas shranjevanja in pogoje med uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pred rekonstitucijo

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Zdravilo lahko največ 1 mesec shranjujete pri temperaturi do 25 °C. Dvodelni vložek oziroma napolnjeni injekcijski peresnik shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po rekonstituciji

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Dvodelni vložek oziroma napolnjeni injekcijski peresnik shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek in 1,15 ml vehikla v dvodelnem steklenem vložku (steklo hidrolitske odpornosti, tip I) sta ločena z batom iz brombutilne gume. Na enem koncu je steklen vložek, zatesnjen s ploščico iz brombutilne gume in aluminijasto zaporko, na drugi strani pa s tesnilom bata iz brombutilne gume.

Dvodelni steklen vložek je na voljo:

- v injekcijskem pripomočku Genotropin Pen, ki se ga dobi posebej, ali
- zaprt v večodmernem napolnjenem injekcijskem peresniku z imenom GoQuick, ki ga po končani uporabi zavržemo.

Napolnjeni injekcijski peresnik GoQuick z jakostjo 5,3 mg je označen z modro barvo. Napolnjeni injekcijski peresnik GoQuick z jakostjo 12 mg je označen z vijolično barvo.

Obe jakosti zdravila sta na voljo v škatli:

- z enim dvodelnim vložkom ali
- z enim napolnjenim injekcijskim peresnikom GoQuick.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Prašek rekonstituirajte le s priloženim vehiklom.

Dvodelni vložek: Raztopino pripravite tako, da pripomoček za injiciranje Genotropin Pen ali napolnjeni injekcijski peresnik GoQuick privijete skupaj, da se vehikel zmeša s praškom v dvodelnem vložku. Previdno raztopite prašek s počasnim nagibanjem naprej in nazaj. Ne pretresajte močno, ker to lahko povzroči denaturacijo učinkovine. Pripravljena raztopina je skoraj brezbarvna ali rahlo opalescentna. Pripravljeno raztopino za injiciranje morate pred uporabo pregledati. Uporabiti smete le bistro raztopino brez delcev.

Natančna navodila za pripravo in uporabo rekonstituiranega zdravila Genotropin se nahajajo v navodilu za uporabo, v poglavju 3, »Injiciranje zdravila Genotropin«, ter v navodilu za uporabo pripomočka za injiciranje, ki ga bolnik uporablja.

V primeru uporabe pripomočka za injiciranje Genotropin Pen ali napolnjenega injekcijskega peresnika GoQuick je treba iglo za injiciranje priviti pred pripravo raztopine.

Navodila za odstranjevanje: Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi. Prazne injekcijske peresnike GoQuick ne smete nikoli ponovno napolniti in jih morate pravilno zavreči.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/94/00690/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20.05.1994

Datum zadnjega podaljšanja: 20.12.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10.05.2024