

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Genotropin 5,3 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u ulošku
Genotropin 12 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u ulošku
Genotropin 5,3 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici
Genotropin 12 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Genotropin 5,3 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u ulošku.
Jedan dvodijelni uložak sadrži 5,3 mg somatropina* i 1 ml otapala.
Nakon rekonstitucije, koncentracija somatropina je 5,3 mg / ml.

Genotropin 12 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u ulošku.
Jedan dvodijelni uložak sadrži 12 mg somatropina* i 1 ml otapala.
Nakon rekonstitucije, koncentracija somatropina je 12 mg / ml.

Genotropin 5,3 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici.
Jedna napunjena brizgalica s dvodijelnim uloškom sadrži 5,3 mg somatropina* i 1 ml otapala.
Nakon rekonstitucije, koncentracija somatropina je 5,3 mg / ml.

Genotropin 12 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici.
Jedna napunjena brizgalica s dvodijelnim uloškom sadrži 12 mg somatropina* i 1 ml otapala.
Nakon rekonstitucije, koncentracija somatropina je 12 mg / ml.

* proizveden tehnologijom rekombinantne DNK u soju E. coli.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju u ulošku.
Prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici.

Dvodijelni uložak u kojem se bijeli prašak nalazi u prednjem odjeljku, a bistra otopina u stražnjem odjeljku.
Napunjena brizgalica s dvodijelnim uloškom u kojem se bijeli prašak nalazi u prednjem odjeljku, a bistra otopina u stražnjem odjeljku.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Pedijatrijska populacija

Poremećaji u rastu uzrokovani nedovoljnim izlučivanjem hormona rasta (nedostatak hormona rasta) i poremećaji u rastu povezani sa Turnerovim sindromom ili s kroničnom bubrežnom insuficijencijom.

H A L M E D
23 - 05 - 2024
ODOBRENO

Poremećaji u rastu (trenutna visina SDS < -2,5 i roditelju prilagođena visina SDS < -1) u niske djece koja su rođena mala za gestacijsku dob (SGA) s porođajnom težinom i/ili dužinom manjom od -2SD, koja nisu uspjela nadoknaditi zaostajanje u rastu (brzina rasta SDS < 0 u protekloj godini) do dobi od 4 godine ili kasnije.

Prader-Willijev sindrom (PWS), za poboljšanje rasta i oblikovanje tijela. Dijagnozu PWS treba potvrditi odgovarajućim genetičkim ispitivanjima.

Odrasli

Nadomjesna terapija u odraslih osoba sa značajnim nedostatkom hormona rasta.

Početak bolesti u odrasloj dobi

Bolesnici sa značajnim nedostatkom hormona rasta povezanim s nedostatkom nekoliko hormona koji je definiran hipotalmičkom ili hipofiznom patologijom i barem jednim nedostatkom hormona hipofize, a da to nije prolaktin. Ovi bolesnici trebali bi se podvrgnuti prikladnom dinamičkom testu kako bi se dijagnosticirao ili isključio nedostatak hormona rasta.

Početak bolesti u djetinjstvu

Bolesnici sa nedostatkom hormona rasta koji je nastupio u djetinjstvu kao posljedica kongenitalnih, genetskih, stečenih ili idiopatskih uzroka. Takvim bolesnicima potrebno je nakon prestanka longitudinalnog rasta odrediti sekretorni kapacitet hormona rasta. U bolesnika u kojih postoji velika vjerojatnost trajnog nedostatka hormona rasta, kao što je kongenitalni uzrok ili sekundarni nedostatak hormona rasta zbog hipofizne/hipotalamičke bolesti ili inzulta, koji imaju koncentracije IGF-I SDS < -2 tijekom liječenja kroz najmanje 4 tjedna može se smatrati dovoljnim dokazom nedostatka hormona rasta.

Ostalim bolesnicima potrebno je odrediti IGF-I i podvrgnuti ih jednom stimulacijskom testu hormona rasta.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje i način primjene trebaju biti prilagođeni pojedincu.

Doziranje

Poremećaj u rastu zbog nedostatne sekrecije hormona rasta u djece

Općenito preporučena doza je 0,025 - 0,035 mg/kg tjelesne težine na dan ili 0,7 - 1,0 mg/m² tjelesne površine na dan. Korištene su i veće doze.

U bolesnika s nedostatkom hormona rasta koji je nastupio u djetinjstvu, a traje i u adolescenciji, liječenje je potrebno nastaviti kako bi se postigao potpuni tjelesni razvoj (npr. tjelesna građa, koštana masa). U svrhu praćenja, postizanje normalne vršne koštane mase definira se kao T score > -1 (tj. standardizirana mjera u usporedbi s prosječnom vršnom koštanom masom u odraslih koja se mjeri metodom apsorpcijometrije dvostruke doze X zraka, uzevši u obzir spol i etničko podrijetlo) koji predstavlja jedan od ciljeva liječenja tijekom prijelaznog razdoblja. Za rukovođenje o doziranju potrebno je vidjeti dio o doziranju u odraslih.

Prader-Willijev sindrom (PWS) za poboljšanje rasta i tjelesne građe u djece

Općenito preporučena doza je 0,035 mg/kg tjelesne težine na dan ili 1,0 mg/m² površine tijela na dan. Ne smije se preći dnevna doza od 2,7 mg. Liječenje se ne smije primjenjivati u djece s brzinom rasta manjom od 1 cm na godinu i skorašnjim zatvaranjem epifiza.

Poremećaj u rastu uzrokovan Turner-ovim sindromom

Preporučena doza je 0,045 - 0,050 mg/kg tjelesne težine na dan ili 1,4 mg/m² površine tijela na dan.

Poremećaj u rastu u bolesnika s kroničnom renalnom insuficijencijom

Preporuča se doza od 1,4 mg/m² tjelesne površine na dan (oko 0,045 - 0,050 mg/kg tjelesne težine na dan). Veće su doze potrebne ako je brzina rasta premala. Također je potrebno podesiti dozu nakon 6 mjeseci liječenja.

Poremećaj u rastu u niske djece koja su rođena premala za gestacijsku dob (SGA)

Preporuča se doza od 0,035 mg/kg tjelesne težine na dan (1 mg/m² tjelesne površine na dan) sve dok se ne postigne konačna visina (vidjeti dio 5.1.). Liječenje treba prekinuti nakon prve godine ako je brzina rasta SDS manja od +1. Liječenje treba prekinuti ako je brzina rasta < 2 cm/godinu i, ako je potrebna potvrda, starost kostiju > 14 godina (djevojčice) ili > 16 godina (dječaci), što odgovara dobi zatvaranja epifiznih ploča rasta.

Pedijatrijska populacija

Indikacija	mg/kg tjelesne težine	mg/m ² površine tijela
	dnevna doza	dnevna doza
Nedostatak hormona rasta (HR) u djece	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Prader-Willijev sindrom u djece	0,035	1,0
Turnerov sindrom	0,045 - 0,050	1,4
Kronična renalna insuficijencija	0,045 - 0,050	1,4
Djeca rođena mala za gestacijsku dob (SGA)	0,035	1,0

Nedostatak hormona rasta u odraslih

U bolesnika koji nastave terapiju hormonom rasta nakon nedostatka hormona rasta koji je nastupio u djetinjstvu, preporuča se doza od 0,2 - 0,5 mg na dan. Dozu je potrebno postepeno povisiti ili sniziti sukladno individualnim potrebama bolesnika što je određeno koncentracijom IGF-I.

U bolesnika kod kojih je nedostatak hormona rasta nastao u odrasloj dobi preporuča se niska početna doza od 0,15 - 0,3 mg na dan. Doza se postepeno povećava prema individualnim potrebama bolesnika određenih po IGF-I koncentraciji.

U oba slučaja, ciljne vrijednosti liječenja bi trebale biti koncentracije inzulinu sličnog faktora rasta I (IGF-I) unutar 2 SDS od prosječne vrijednosti korigirane za dob. Bolesnici s normalnim koncentracijama IGF-I na početku liječenja trebali bi primiti hormon rasta do gornje granice normalne razine IGF-I, koja ne prelazi 2 SDS. Klinički odgovor i nuspojave također mogu služiti kao mjerilo za titraciju doze. Uočeno je da postoje bolesnici s nedostatkom hormona rasta kod kojih se razina IGF-I ne normalizira usprkos dobrom kliničkom odgovoru te ne zahtijevaju povećanje doze. Dnevna doza održavanja rijetko prelazi 1,0 mg. Ženama mogu biti potrebne više doze nego muškarcima, s time da u muškaraca dolazi do povećanja osjetljivosti na IGF-I tijekom vremena. To znači da postoji rizik da će žene, posebice one na peroralnoj estrogenskoj terapiji primiti preisku dozu, dok će muškarci primiti previsoku dozu. Zbog toga treba svakih 6 mjeseci kontrolirati preciznost doze hormona rasta. Možda će biti potrebno smanjiti dozu budući da se stvaranje normalnog fiziološkog hormona rasta smanjuje s godinama. U bolesnika iznad 60 godina starosti liječenje bi trebalo započeti dozom od 0,1 - 0,2 mg na dan te se može postepeno povisiti sukladno individualnim potrebama bolesnika. Potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu. Dnevna doza održavanja rijetko prelazi 0,5 mg.

Način primjene

Injekciju treba dati potkožno i mijenjati mjesto injiciranja kako bi se izbjegla atrofija masnog tkiva.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Somatropin se ne smije koristiti kod bilo kojeg znaka tumorske aktivnosti. Intrakranijalni tumori moraju biti inaktivni te antitumorsku terapiju treba dovršiti prije započinjanja liječenja hormonom rasta. Liječenje treba prekinuti ako postoje pokazatelji rasta tumora.

Genotropin se ne smije koristiti za povećanje rasta u djece sa zatvorenim epifizama.

Bolesnici s akutnom kritičnom bolešću u kojih su se pojavile komplikacije nakon operacije na otvorenom srcu, operacije abdomena, višestrukih trauma, akutnog zatajivanja dišnog sustava ili sličnih stanja, ne bi trebali uzimati Genotropin (za bolesnike koji su na zamjenskoj terapiji, vidjeti dio 4.4.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Dijagnozu i terapiju smije započeti i pratiti samo liječnik koji je educiran i iskusan u dijagnosticiranju i vođenju bolesnika s indikacijom za koju se lijek primjenjuje.

Miozitis je vrlo rijedak štetni događaj koji može biti povezan s konzervansom metakrezolom. U slučaju mialgije ili neproporcionalne boli na mjestu injiciranja, treba razmisliti o miozitisu, a ako se potvrdi, treba koristiti Genotropin bez metakrezola.

Ne smije se prekoračiti najviša preporučena doza (vidjeti dio 4.2).

Osjetljivost na inzulin

Somatropin može smanjiti osjetljivost na inzulin. Za bolesnike s dijabetes melitusom, nakon uvođenja somatropina može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina. Za vrijeme liječenja somatropinom, treba pažljivo nadzirati bolesnike s dijabetesom, intolerancijom glukoze ili dodatnim čimbenicima rizika za dijabetes.

Funkcija štitnjače

Hormon rasta pojačava ekstratireoidnu pretvorbu T4 u T3, što može rezultirati smanjenjem T4 i povećanjem T3 koncentracija u serumu. Općenito, periferne razine hormona štitnjače ostale su u referentnim vrijednostima za većinu zdravih osoba. Učinci somatropina na razinu hormona štitnjače mogu biti klinički značajni u bolesnika sa subkliničkim hipotireoidizmom u kojih se teoretski može razviti hipotireoidizam. Stoga je potrebno pratiti funkciju štitnjače u svih bolesnika. U bolesnika s hipopituitarizmom na standardnoj nadomjesnoj terapiji, treba pažljivo pratiti učinak hormona rasta na funkciju štitnjače.

Hipoadrenalizam

Uvođenje terapije somatropinom može rezultirati inhibicijom 11 β HSD-1 i smanjenim koncentracijama kortizola u serumu. U bolesnika liječenih somatropinom može se otkriti prethodno nedijagnosticirani centralni (sekundarni) hipoadrenalizam, tako da može biti potrebna nadomjesna terapija glukokortikoidima. Pored toga, bolesnicima koji se liječe nadomjesnom terapijom glukokortikoidima zbog prethodno dijagnosticiranog hipoadrenalizma može biti potrebno povisiti dozu održavanja ili dozu u stresnim situacijama nakon što započnu liječenje somatropinom (vidjeti dio 4.5).

Primjena s peroralnom estrogenskom terapijom

Ako žena koja uzima somatropinom započne peroralnu estrogensku terapiju, možda će biti potrebno povećati dozu lijeka somatropinom kako bi se razine IGF-1 u serumu održale unutar normalnog raspona za dob. I obrnuto, ako žena koja uzima Genotropin prekine peroralnu estrogensku terapiju, dozu lijeka somatropinom možda će biti potrebno sniziti kako bi se izbjegao višak hormona rasta i/ili nastanak nuspojava (vidjeti dio 4.5).

Kod nedostatka hormona rasta, koji je posljedica liječenja malignih bolesti, preporuča se obratiti pozornost na znakove povratka malignosti. Kod osoba koje su u djetinjstvu preživjele rak, prijavljen je povećani rizik od razvijanja druge novotvorine u bolesnika liječenih somatropinom nakon njihove prve novotvorine. Najčešće druge novotvorine bile su intrakranijalni tumori, osobito meningeomi, u bolesnika liječenih zračenjem glave zbog prve novotvorine.

U bolesnika s endokrinim poremećajima, uključujući nedostatak hormona rasta, pomicanje epifize kuka može se pojaviti češće nego u zdravoj populaciji. Djecu koja šepaju za vrijeme liječenja somatropinom treba klinički pregledati.

Benigna interkranijalna hipertenzija

U slučaju jake glavobolje koja se ponavlja, problema s vidom, mučnine i/ili povraćanja, preporuča se fundoskopija zbog papiloedema. Ako se papiloedem potvrdi, treba razmisliti o dijagnozi benigne intrakranijalne hipertenzije, a ako je potrebno liječenje hormonom rasta treba prekinuti. Za sada nema dovoljno podataka za siguran nastavak liječenja hormonom rasta u bolesnika u kojih se intrakranijalna hipertenzija povukla. U slučaju da se ponovno počinje s hormonom rasta, potrebno je pažljivo praćenje simptoma intrakranijalne hipertenzije.

Leukemija

Leukemija je prijavljena u malom broju bolesnika s nedostatkom hormona rasta, od kojeg su neki bili liječeni somatropinom. Međutim, nema potvrde da se pojava leukemija povećava u bolesnika bez čimbenika rizika koji primaju hormon rasta.

Protutijela

Kao i kod drugih lijekova sa somatropinom, mali postotak bolesnika može razviti antitijela na Genotropin. Genotropin je uzrokovao povećano stvaranje antitijela u približno 1% bolesnika. Kapacitet vezivanja ovih antitijela je nizak te nema utjecaja na brzinu rasta. Određivanje antitijela na somatropin treba provesti u svakog bolesnika s izostankom kliničkog odgovora bez objašnjivog uzroka.

Stariji bolesnici

Nema dovoljno podataka o liječenju odraslih, starijih od 80 godina. Stariji bolesnici mogu biti pojačano osjetljivi na Genotropin te skloniji nastanku nuspojava.

Akutna kritična bolest

U dva placebom kontrolirana ispitivanja koja su uključivala 522 kritično bolesna odrasla bolesnika koji su imali komplikacije nakon operacije na otvorenom srcu, operaciju abdomena, višestruke traume ili akutno respiratorno zatajenje, promatrani su učinci lijeka Genotropin na oporavak. Smrtnost je bila veća u bolesnika liječenih s 5,3 ili 8 mg lijeka Genotropin na dan nego u bolesnika koji su primali placebo, 42% nasuprot 19%. Na temelju tih informacija, ove bolesnike se ne smije liječiti Genotropinom. Budući da nema dostupnih podataka o sigurnosti zamjenske terapije hormona rasta u akutno kritičnih bolesnika, treba procijeniti koristi i moguće rizike kontinuiranog liječenja u ovakvoj situaciji.

U svih bolesnika u kojih nastupi neka druga ili slična akutna kritična bolest, potrebno je procijeniti koristi i moguće rizike liječenja lijekom Genotropin.

Pankreatitis

U bolesnika liječenih somatropinom, osobito u djece koja osjećaju bol u abdomenu, treba razmotriti mogućnost pankreatitisa, iako je on rijetka pojava.

Prader-Willijev sindrom

U bolesnika s Prader-Willijevim sindromom liječenje treba uvijek biti u kombinaciji s niskokaloričnom dijetom.

Postoje prijave fatalnih događaja povezanih s primjenom hormona rasta u pedijatrijskih bolesnika s Prader-Willijevim sindromom koji su imali jedan ili više od sljedećih rizičnih čimbenika: izrazita pretilost (bolesnici koji prelaze 200% težine/visine), otežana respiracija ili apneja u snu u anamnezi, neodređena respiratorna infekcija. Bolesnici s jednim ili više navedenih simptoma mogu biti pod povećanim rizikom.

Prije započinjanja liječenja somatropinom u bolesnika s Prader-Willijevim sindromom treba procijeniti znakove opstrukcije gornjih dišnih puteva, apneju spavanja ili respiratorne infekcije.

U slučaju da se za vrijeme procjene opstrukcije gornjih dišnih puteva pronađu patološki nalazi, dijete treba uputiti otorinolaringologu kako bi se izliječio respiratorni poremećaj prije nego se počne davati hormon rasta.

Prije započinjanja liječenja hormonom rasta treba procijeniti apneju u snu poznatim metodama kao što su polisomnografija ili oksimetrija tijekom noći, a ukoliko se sumnja na apneju u snu, bolesnika treba motriti.

U slučaju da za vrijeme liječenja somatropinom bolesnik pokazuje znakove opstrukcije gornjih dišnih puteva (uključujući pojavu hrkanja ili postojeće hrkanje koje se pojačava), treba prekinuti liječenje i tražiti ponovnu procjenu otorinolaringologa.

Sve bolesnike s Prader-Willijevim sindromom treba motriti ako se sumnja na apneju u snu.

Bolesnike treba nadzirati s obzirom na znakove respiratorne infekcije, koju treba dijagnosticirati što je prije moguće i odmah započeti liječenje.

Svim bolesnicima s Prader-Willijevim sindromom treba kontrolirati tjelesnu težinu prije i za vrijeme liječenja hormonom rasta.

U bolesnika s Prader-Willijevim sindromom je česta skolioza. Ona se može pogoršati u djece za vrijeme naglog rasta. Za vrijeme liječenja treba pratiti znakove skolioze.

Nema dovoljno podataka o dugotrajnom liječenju odraslih i bolesnika s Prader-Willijevim sindromom.

Niska porođajna težina za gestacijsku dob (NGD)

U niske djece koja su rođena NGD, prije početka liječenja treba isključiti ostale medicinske razloge ili liječenja koja bi mogla biti uzrokom poremećaja u rastu.

Preporuča se mjeriti inzulin na tašte i glukozu u krvi u NGD djece prije započinjanja liječenja, a kasnije jednom godišnje. U bolesnika s povećanim rizikom od dijabetes mellitusa (npr. obiteljska anamneza dijabetesa, pretilost, jaka inzulinska rezistencija, acanthosis nigricans) treba napraviti test oralnog opterećenja glukozom (OGTT). U slučaju da se pojavi dijabetes, ne smije se primjenjivati hormon rasta.

Preporuča se mjeriti razinu IGF-I u NGD djece prije početka liječenja, a kasnije dva puta godišnje. U slučaju da na ponovljenom mjerenju razina IGF-I prijeđe +2 SD u usporedbi s normalnim vrijednostima za određenu dob i pubertalni status, treba uzeti u obzir omjer IGF-I / IGFBP-3 kod prilagođavanja doze.

Nema dovoljno podataka o započinjanju liječenja u NGD bolesnika koji su blizu puberteta. Zbog toga se ne preporuča započeti liječenje blizu nastupanja puberteta. Nema dovoljno podataka o liječenju bolesnika sa Silver-Russellovim sindromom.

Dio visine postignute liječenjem hormonom rasta male djece rođene sa SGA se može izgubiti ako je liječenje prekinuto prije nego je dostignuta konačna visina.

Kronična insuficijencija bubrega

U bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom, bubrežna funkcija treba biti ispod 50% od normalne prije početka liječenja lijekom Genotropin. Rast treba pratiti godinu dana prije započinjanja terapije kako bi se potvrdio poremećaj rasta. Za vrijeme tog perioda treba provoditi konzervativno liječenje bubrežne insuficijencije (koje uključuju kontrolu acidoze, hiperparatireoidizam i nutritivni status) i nastaviti za vrijeme liječenja. Liječenje lijekom Genotropin se mora prekinuti u slučaju transplantacije bubrega.

Do sada nema podataka o konačnoj visini bolesnika s kroničnom renalnom insuficijencijom liječenih lijekom Genotropin.

Natrij

Genotropin sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobno liječenje glukokortikoidima inhibira učinke lijeka Genotropin na poticanje rasta. Bolesnicima s nedostatkom adrenokortikotropnog hormona (ACTH) treba pažljivo prilagoditi nadomjesnu terapiju glukokortikoidima kako bi se izbjegao inhibitorni učinak na rast. Stoga treba pažljivo nadzirati rast bolesnika koji primaju glukokortikoide, kako bi se procijenio mogući učinak glukokortikoida na rast.

Hormon rasta smanjuje pretvorbu kortizona u kortizol i može otkriti prethodno neotkriven centralni hipoadrenalizam ili dovesti do neučinkovitosti niskih doza nadomjesne terapije glukokortikoidima (vidjeti dio 4.4).

Podaci iz ispitivanja interakcije provedenog u odraslih s nedostatkom hormona rasta ukazuju na to da primjena somatotropina može pojačati klirens tvari za koje se zna da se metaboliziraju putem izoenzima citokroma P450. Klirens tvari koji se metaboliziraju putem citokroma P450 3A4 (npr. spolni hormoni, kortikosteroidi, antikonvulzanti i ciklosporin) može biti posebno pojačan što rezultira niskom razinom ovih tvari u plazmi. Klinička značajnost toga nije poznata.

Za podatke o dijabetes melitusu i poremećajima štitnjače vidjeti dio 4.4.

U žena na nadomjesnoj peroralnoj estrogenskoj terapiji možda će biti potrebna viša doza hormona rasta kako bi se postigao cilj liječenja (vidjeti dio 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci iz ispitivanja na životinjama obzirom na učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, okot ili postnatalni razvoj nisu dostatni (vidjeti dio 5.3). Nema kliničkih podataka o uporabi lijeka Genotropin u trudnica. Stoga se ne preporučuje primjena somatotropina u trudnoći i u žena fertile dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nisu provedena klinička ispitivanja sa somatotropinom u dojilja.

Nedostaju informacije o tome izlučuje li se somatotropin u majčino mlijeko, no apsorpcija nepromijenjenog proteina iz probavnog sustava novorođenčeta je izrazito malo vjerojatna. Stoga je potreban oprez pri davanju somatotropina dojiljama.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Genotropin ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Bolesnike s nedostatkom hormona rasta karakterizira manjak ekstracelularnog volumena. Kada se započne s liječenjem somatotropinom, taj manjak se rapidno popravlja. U odraslih bolesnika česte su nuspojave povezane s nakupljanjem tekućine kao što su periferni edem, edem lica, mišićno-koštani rigiditet, artralgiya, mialgiya i parestezija. Općenito, ove nuspojave su blage do umjerene i pojavljuju se u prvim mjesecima liječenja, a slabe spontano ili nakon smanjenja doze.

Incidencija ovih nuspojava povezana je s dozom, dobi bolesnika i vjerojatno obrnuto proporcionalno povezana s dobi bolesnika u trenutku pojave nedostatka hormona rasta. Takve nuspojave su manje česte u djece.

Genotropin je povećao stvaranje antitijela u približno 1% bolesnika. Kapacitet vezanja ovih antitijela bio je nizak, a nastanak nije bio povezan s kliničkim promjenama (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Tablica 1 prikazuje nuspojave u djece i odraslih razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti u sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Tablični popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rijetko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$	Vrlo rijetko $< 1/10\ 000$	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			(djeca) leukemija†			
Poremećaji metabolizma i prehrane						(odrasli i djeca) dijabetes melitus tipa II
Poremećaji živčanog sustava		(odrasli) parestezija* (odrasli) sindrom karpalnog tunela	(djeca) benigna intrakranijalna hipertenzija (djeca) parestezija*			(odrasli) benigna intrakranijalna hipertenzija (odrasli i djeca) glavobolja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			(djeca) osip**, pruritus**, urtikarija**			(odrasli) osip**, pruritus**, urtikarija**

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	(odrasli) artralgija*	(odrasli) mialgija* (odrasli) mišićno-koštani rigiditet* (djeca) artralgija*	(djeca) mialgija*			(djeca) mišićno-koštani rigiditet*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			(odrasli i djeca) ginekomastija			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	(odrasli) periferni edem*	(djeca) reakcija na mjestu primjene injekcije [§]	(djeca) periferni edem*			(odrasli i djeca) edem lica* (odrasli) reakcija na mjestu primjene injekcije [§]
Pretrage						(odrasli i djeca) snižena razina kortizola u krvi [‡]

*Općenito, ove su nuspojave blage do umjerene i pojavljuju se u prvim mjesecima liječenja, a povlače se spontano ili nakon smanjenja doze. Incidencija ovih nuspojava povezana je s primijenjenom dozom, dobi bolesnika i vjerojatno je obrnuto proporcionalno povezana s dobi bolesnika u trenutku pojave nedostatka hormona rasta.

** Nuspojava prepoznata nakon stavljanja lijeka u promet.

§ Prijavljene su prolazne reakcije na mjestu injekcije u djece.

‡ Klinički značaj nije poznat.

† Prijavljeno u djece s nedostatkom hormona rasta koja su liječena somatropinom, no incidencija je slična kao i u djece koja nemaju taj poremećaj.

Opis odabranih nuspojava

Snižena razina kortizola u serumu

Prijavljeno je da somatropin snižava razinu kortizola u serumu, vjerojatno utjecanjem na transportne bjelančevine ili povećanjem klirensa u jetri. Klinički značaj toga je ograničen. Ipak, treba optimizirati zamjensku terapiju kortikosteroidima prije početka liječenja lijekom Genotropin.

Prader-Willijev sindrom

U poslijemarketiškom praćenju prijavljeni su rijetki slučajevi iznenadne smrti u bolesnika s Prader-Willijevim sindromom, liječenih somatropinom, iako nikakva uzročna veza nije uočena.

Leukemija

Prijavljeni su slučajevi leukemije u djece s nedostatkom hormona rasta, od kojih su neki bili liječeni somatropinom i praćeni nakon stavljanja lijeka u promet. Međutim, nema dokaza o porastu rizika od leukemije bez čimbenika koji stvaraju predispoziciju, kao što su zračenje mozga ili glave.

Epifizeoliza glave bedrene kosti i Legg-Calvé-Perthesova bolest

U djece liječene hormonom rasta prijavljene su epifizeoliza glave bedrene kosti i Legg-Calvé-Perthesova bolest. Epifizeoliza glave bedrene kosti javlja se češće kod endokrinih poremećaja, a Legg-Calvé-Perthesova bolest je češća kod niske građe. No, nije poznato jesu li te dvije patologije češće za vrijeme liječenja somatropinom. Potrebno je uzeti u obzir te dijagnoze kod djeteta s nelagodnom ili boli u kuku ili koljenu.

Druge nuspojave

Druge nuspojave mogu se smatrati učincima skupine somatropina, npr. mogućnost hiperglikemije prouzročene smanjenom osjetljivosti na inzulin, smanjene razine tiroksina i benigne intrakranijalne hipertenzije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.***

4.9. Predoziranje

Simptomi

Akutno predoziranje može dovesti do hipoglikemije i zatim do hiperglikemije.

Dugoročno predoziranje može rezultirati znacima i simptomima za koje je poznato da se javljaju kod viška ljudskog hormona rasta.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Hipofizni, hipotalamički hormoni i analozi, somatotropin i agonisti somatotropina, ATK oznaka: H01A C01

Mehanizam djelovanja

Somatropin je snažan metabolički hormon, važan za metabolizam lipida, ugljikohidrata i bjelančevina. U djece s nedovoljno endogenog hormona rasta, somatropin stimulira linearni rast i povećava stopu rasta. U odraslih, kao i u djece, somatropin održava normalan oblik tijela povećanjem zadržavanja dušika i stimulacijom skeletno mišićnog rasta, i mobilizacijom tjelesne masti. Visceralno masno tkivo je posebno osjetljivo na somatropin. Uz to što poboljšava lipolizu, somatropin smanjuje unos triglicerida u zalihe tjelesne masti. Somatropin povećava koncentracije IGF-I (inzulinu sličan faktor rasta I) i IGFBP3 (inzulinu sličan faktor rasta protein vezanja 3) u serumu. Uz to, pokazao je i slijedeće djelovanje:

Metabolizam lipida: somatropin inducira jetrene receptore LDL kolesterola i utječe na profil lipida i lipoproteina. Općenito, primjena somatropina u bolesnika s nedostatkom hormona rasta rezultira smanjenjem LDL-a i apolipoproteina B u serumu. Također je primijećeno i smanjenje ukupnog kolesterola u serumu.

Metabolizam ugljikohidrata: somatropin povećava inzulin, ali glukoza u krvi na tašte je često nepromijenjena. U djece s hipopituitarizmom može se pojaviti hipoglikemija natašte. To stanje je reverzibilno uz somatropin.

Metabolizam vode i minerala: nedostatak hormona rasta povezan je sa smanjenjem volumena plazme i ekstracelularnog volumena. Oba se naglo povećaju nakon primjene somatropina. Somatropin uzrokuje zadržavanje natrija, kalija i fosfora.

Metabolizam kostiju: somatropin stimulira pregradnju skeletne kosti. Dugoročna primjena somatropina bolesnicima s nedostatkom hormona rasta koji imaju osteopeniju rezultira povećanjem sadržaja minerala u kostima i gustoćom kostiju koje nose težinu.

Fizički kapacitet: mišićna snaga i sposobnost tjelovježbe poboljšavaju se nakon dugoročne primjene somatropina. Isto tako, somatropin povećava kardiološku snagu, ali taj mehanizam još nije potvrđen. Smanjenje periferne vaskularne rezistencije može pridonijeti tom učinku.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima u male djece rođene SGA, korištene su doze od 0,033 i 0,067 mg/kg tjelesne težine na dan za liječenje dok se ne postigne konačna visina. U 56 bolesnika koji su kontinuirano liječeni i postigli su (gotovo) konačnu visinu, srednja promjena visine u odnosu na visinu zabilježenu na početku liječenja bila je +1,90 SDS (0,033 mg/kg tjelesne težine na dan) i +2,19 SDS (0,067 mg/kg tjelesne težine na dan). Podaci iz literature za SGA djecu koja nisu liječena i koja nisu rano spontano nadomjestila zaostatak u rastu, ukazuju na kasni rast od 0,5 SDS.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bioraspoloživost potkožno primijenjenog somatropina je približno 80% u tijelu zdravih dobrovoljaca i u bolesnika s nedostatkom hormona rasta. Potkožne doze od 0,035 mg/kg somatropina rezultiraju u C_{max} i t_{max} vrijednostima u plazmi u rasponu od 13 - 35 ng/ml i 3-6 sati.

Eliminacija

Prosječan krajnji poluživot izlučivanja somatropina nakon intravenske primjene u odraslih s nedostatkom hormona rasta je 0,4 sata. Međutim, nakon potkožne primjene, postignut je poluživot od 2 - 3 sata. Ova razlika je vjerojatno prisutna zbog spore apsorpcije iz mjesta injiciranja kod potkožne primjene.

Posebne populacije

Potpuna bioraspoloživost somatropina je slična u muškaraca i žena nakon potkožne primjene.

Podaci o farmakokinetici somatropina u gerijatrijske i pedijatrijske populacije, u različitim rasama i u bolesnika s renalnom, hepatičkom ili kardiološkom insuficijencijom su nepotpuni ili ih uopće nema.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Genotoksična ispitivanja genskih mutacija i indukcije kromosomskih aberacija *in vitro* i *in vivo* bila su negativna.

Povećana fragilnost kromosoma primijećena je u jednom *in vitro* ispitivanju na limfocitima uzetim od bolesnika nakon dugoročne primjene somatropina i nakon dodavanja radiomimetičkog lijeka bleomicin. Nije jasna klinička značajnost ovog pronalaska.

U drugom ispitivanju nije pronađeno povećanje kromosomskih abnormalnosti u limfocitima bolesnika koji su dugoročno primali terapiju somatropinom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Prašak (prednji odjeljak):

glicin (E640)
natrijev dihidrogenfosfat, bezvodni (E339)
natrijev hidrogenfosfat, bezvodni (E339)
manitol (E421)

Otapalo (stražnji odjeljak):

voda za injekcije
manitol (E421)
metakrezol

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

Rok valjanosti nakon pripreme otopine za injekciju:

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljenog lijeka do 28 dana, pri temperaturi od 2 °C do 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, nakon pripreme lijek se može čuvati do 28 dana pri temperaturi od 2 °C do 8°C.

Drugi uvjeti čuvanja su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prije pripreme otopine za injekciju

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C), ili do mjesec dana pri temperaturi do 25°C.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju (kartonskoj kutiji) radi zaštite od svjetlosti.

Nakon pripreme otopine za injekciju

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju (kartonskoj kutiji) radi zaštite od svjetlosti. Za uvjete čuvanja nakon pripreme lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak i 1 ml otapala u dvodijelnom staklenom (tipa I) ulošku odvojenom gumenim (brombutilnim) klipom. Uložak je na jednom kraju zatvoren gumenim (brombutilnim) diskom i aluminijskom kapicom, a na drugom kraju gumenim (brombutilnim) čepom.

Genotropin 5,3 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u ulošku i Genotropin 12 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u ulošku

Lijek u ulošku može se umetnuti u Genotropin Pen, medicinski proizvod - brizgalicu za višekratnu primjenu.

Genotropin Pen je označen odgovarajućom bojom te se mora koristiti s istom bojom uloška lijeka Genotropin, kako bi se primijenila ispravna doza. Genotropin Pen 5,3 (plavo) mora se koristiti s lijekom Genotropin 5,3 (plavi uložak). Genotropin Pen 12 (ljubičasto) mora se koristiti s lijekom Genotropin 12 (ljubičasti uložak).

Veličina pakiranja: 5 dvodijelnih staklenih uložaka u kutiji.

Genotropin 5,3 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici i Genotropin 12 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici

Lijek se nalazi u višedoznoj napunjenoj, tzv. Go-Quick® brizgalici za jednokratnu primjenu, koja se baca nakon što se lijek u napunjenoj brizgalici potroši.

5,3 mg GoQuick brizgalica je označena plavo. 12 mg GoQuick brizgalica je označena ljubičasto.

Veličina pakiranja: 5 napunjenih Go-Quick® brizgalica u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Prašak se smije rekonstituirati samo s priloženim otapalom.

Zavrtnjem Genotropin Pen medicinskog proizvoda ili GoQuick napunjene brizgalice otapalo će se pomiješati s praškom u dvodijelnom spremniku. Prašak se lagano otapa laganim pomicanjem naprijed-nazad. Ne smije se jako mućkati jer bi to moglo izazvati denaturaciju djelatne tvari.

H A L M E D
23 - 05 - 2024
ODOBRENO

Pripremljena otopina za injekciju je gotovo bezbojna ili blago opalescentna otopina. Izgled pripremljene otopine za injekciju treba provjeriti prije uporabe te se smije koristiti samo bistra otopina bez čestica.

Detaljne upute o korištenju i primjeni rekonstituiranog lijeka Genotropin nalaze se u uputi o lijeku, dio 3 te odgovarajućim uputama koje se nalaze uz medicinski proizvod.

Pri korištenju medicinskog proizvoda za primjenu lijeka, iglu za injekciju treba staviti na medicinski proizvod prije otapanja.

Prazne GoQuick brizgalice se ne smiju ponovno puniti te se trebaju zbrinuti na odgovarajući način.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pfizer Croatia d.o.o.
Slavonska avenija 6
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Genotropin 5,3 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u ulošku: HR-H-283274235

Genotropin 12 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u ulošku: HR-H-358647692

Genotropin 5,3 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici: HR-H-271559549

Genotropin 12 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici: HR-H-812600746

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja za Genotropin 5,3 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u ulošku i Genotropin 12 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u ulošku: 27. veljače 1995.

Datum prvog odobrenja za Genotropin 5,3 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici i Genotropin 12 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici: 04. travnja 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 21. veljače 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23. svibnja 2024.

H A L M E D
23 - 05 - 2024
ODOBRENO