

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

GENOTROPIN 5,3 mg

GENOTROPIN 12 mg

prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Genotropin 5,3 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok. Každá náplň obsahuje 5,3 mg somatropínu*. Po rekonštitúcii je koncentrácia somatropínu 5,3 mg/ml.

Genotropin 12 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok. Každá náplň obsahuje 12 mg somatropínu*. Po rekonštitúcii je koncentrácia somatropínu 12 mg/ml.

*Produkovaný rekombinantnou DNA technológiou v bunkách *Escherichia coli*.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Dvojkomorová náplň obsahujúca biely prášok v prednej komore a priehľadný roztok v zadnej komore.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pediatrická populácia

Poruchy rastu zapríčinené nedostatočnou sekréciou rastového hormónu (GHD - *growth hormone deficiency*) a poruchy rastu pri Turnerovom syndróme alebo chronickej renálnej insuficiencii.

Poruchy rastu (aktuálne výškové skóre smerodajnej odchýlky (SDS - *standard deviation score*) je $< -2,5$ a výškové SDS podľa výšky rodičov je < -1) u nízkych detí, ktoré sa narodili malé na svoj gestačný vek (SGA - *small for gestational age*) s pôrodnou hmotnosťou a/alebo výškou menej ako -2 SD, a ktoré nedobiehajú v raste vrstovníkov do 4 a viac rokov veku (HV - *height velocity* SDS < 0 počas posledného roku).

Praderov-Williho syndróm (PWS) na zlepšenie rastu a stavby tela. Diagnóza PWS musí byť potvrdená príslušnými genetickými testami.

Dospelí

Substitučná liečba u dospelých so zreteľným deficitom rastového hormónu.

Vznik deficitu rastového hormónu v dospelosti:

Pacienti s ťažkým deficitom rastového hormónu súvisiacim s deficitom viacerých hormónov ako následok známej patológie hypotalamu alebo hypofýzy a ktorí mali deficit aspoň jedného hormónu hypofýzy okrem prolaktínu. U týchto pacientov treba na potvrdenie alebo vylúčenie deficitu rastového hormónu vykonať vhodný dynamický test.

Vznik deficitu rastového hormónu v detstve:

U pacientov s deficitom rastového hormónu, ktorý vznikol v detstve ako následok kongenitálnych, genetických, získaných alebo idiopatických príčin. U pacientov s nástupom GHD v detstve sa má prehodnotiť sekrečná kapacita rastového hormónu po ukončení longitudinálneho rastu. U pacientov s vysokou pravdepodobnosťou pretrvávajúceho GHD, t.j. kongenitálna príčina alebo GHD sekundárny k ochoreniu alebo poškodeniu hypofýzy/hypotalamu, inzulínu podobný rastový faktor - I (IGF-I) < - 2 bez hormonálnej liečby aspoň 4 týždne sa má považovať za dostatočný dôkaz zjavného GHD.

Všetci ostatní pacienti majú podstúpiť IGF-I test a jeden stimulačný test rastového hormónu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie a schéma podávania sa musia stanoviť individuálne.

Poruchy rastu pri nedostatočnej sekrécii rastového hormónu u detí: všeobecne sa odporúča dávka 0,025 - 0,035 mg/kg telesnej hmotnosti/deň alebo 0,7 - 1,0 mg/m² plochy povrchu tela za deň. Avšak používajú sa aj vyššie dávky.

V prípadoch, kde GHD, ktorý vznikol v detstve, pretrváva v priebehu dospievania, sa má pokračovať v liečbe, aby sa dosiahol úplný telesný vývoj (t.j. telesná stavba, kostná denzita). Z hľadiska monitorovania je počas prechodného obdobia jedným z terapeutických cieľov dosiahnutie normálnej hodnoty maximálnej kostnej denzity definovanej ako T-skóre > -1 (t.j. štandardizáciou na priemernú hodnotu maximálnej kostnej denzity u dospelých nameranú duálnou röntgenovou absorpciometriou v závislosti od pohlavia a etnika). Pre návod na dávkovanie u dospelých pozri časť uvedenú nižšie.

Praderov-Williho syndróm, na zlepšenie rastu a stavby tela u detí: všeobecne sa odporúča dávka 0,035 mg/kg telesnej hmotnosti denne alebo 1,0 mg/m² plochy povrchu tela za deň. Denná dávka 2,7 mg sa nemá prekročiť. Liečba sa nemá použiť u detí s rýchlosťou rastu menšou ako 1 cm za rok a s takmer uzavretými epifyzálnymi rastovými štrbinami.

Poruchy rastu pri Turnerovom syndróme: odporúčané dávkovanie je 0,045 - 0,050 mg/kg telesnej hmotnosti/deň alebo 1,4 mg/m² plochy povrchu tela za deň.

Poruchy rastu pri chronickej renálnej insuficiencii: odporúča sa dávka je 0,045 - 0,050 mg/kg telesnej hmotnosti za deň (1,4 mg/m² plochy povrchu tela za deň). Ak je rastová rýchlosť príliš nízka, môžu byť potrebné vyššie dávky. Po 6 mesiacoch liečby môže byť potrebná úprava dávky.

Poruchy rastu u detí, ktoré sa narodili malé na svoj gestačný vek (SGA): zvyčajná odporúčaná dávka je 0,035 mg/kg telesnej hmotnosti/deň (1 mg/m² plochy povrchu tela za deň), až kým sa nedosiahne finálna výška (pozri časť 5.1). Liečba sa má prerušiť po prvom roku liečby, ak je rýchlosť rastu menšia ako + 1 SD. Liečba sa má prerušiť, ak je rýchlosť rastu < 2 cm za rok, kostný vek je > 14 rokov (u dievčat) alebo > 16 rokov (u chlapcov), čo zodpovedá uzavretiu epifyzálnych rastových štrbín.

Odporúčané dávkovanie u pediatrických pacientov		
Indikácia	Dávka v mg/kg telesnej hmotnosti za deň	Dávka v mg/m² plochy povrchu tela za deň
Deficit rastového hormónu u detí	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Praderov-Williho syndróm u detí	0,035	1,0
Turnerov syndróm	0,045 - 0,050	1,4
Chronická renálna insuficiencia	0,045 - 0,050	1,4

Odporúčané dávkovanie u pediatrických pacientov		
Indikácia	Dávka v mg/kg telesnej hmotnosti za deň	Dávka v mg/m ² plochy povrchu tela za deň
Deti, ktoré sa narodili malé na svoj gestačný vek	0,035	1,0

Deficit rastového hormónu u dospelých pacientov: u pacientov, ktorí pokračujú v substitučnej liečbe rastovým hormónom po deficite rastového hormónu v detstve, je odporúčaná dávka pri obnovení liečby 0,2 – 0,5 mg/deň. Dávka sa má postupne zvyšovať alebo znižovať s ohľadom na požiadavky pacienta vyplývajúce z koncentrácie IGF-I.

U pacientov s deficitom rastového hormónu, ktorý vznikol v dospelosti, má liečba začať nízkou dávkou 0,15 - 0,30 mg za deň. Túto dávku treba postupne zvyšovať podľa individuálnej potreby pacienta, ktorú určuje koncentrácia inzulínu podobného rastového faktora – I (IGF-I).

V oboch prípadoch je cieľom liečby dosiahnuť koncentráciu IGF-I v rozmedzí 2 SD z priemernej hodnoty korigovanej na vek. Pacientom s normálnymi koncentraciami IGF-I na začiatku liečby sa má podávať rastový hormón až do dosiahnutia hornej hranice normy pre IGF-I nepresahujúcej 2 SD. Dávku možno titrovať aj podľa klinickej odpovede a vedľajších účinkov. Uznáva sa, že existujú pacienti s deficitom rastového hormónu, u ktorých sa hladiny IGF-I neupravujú napriek dobrej klinickej odpovedi, a preto nevyžadujú zvyšovanie dávky. Denná udržiavacia dávka zriedka presiahne 1 mg/deň. U žien môžu byť potrebné vyššie dávky ako u mužov, pričom muži vykazujú v priebehu liečby zvyšujúcu sa citlivosť na IGF-I. Existuje riziko, že u pacientiek, najmä u tých, ktoré podstupujú perorálnu substitučnú estrogénovú liečbu, môže dôjsť k poddávkovaniu, zatiaľ čo u mužov k predávkovaniu. Presnosť dávkovania rastového hormónu sa preto musí kontrolovať každých 6 mesiacov. Keďže aj fyziologická produkcia rastového hormónu klesá s vekom, u starších pacientov sa môže dávka redukovať. U pacientov starších ako 60 rokov má liečba začať dávkami 0,1 – 0,2 mg denne a má sa pomaly zvyšovať vzhľadom na potreby pacienta. Musí sa podávať najnižšia účinná dávka. Denná udržiavacia dávka u týchto pacientov zriedkavo prevyšuje 0,5 mg.

Spôsob podávania

Injekcia sa podáva subkutánne a kvôli prevencii lipoatrofie sa má miesto podávania meniť. Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Somatropín sa nesmie používať v prípade potvrdenej aktivity nádoru. Intrakraniálne nádory musia byť inaktívne a protinádorová liečba skončená pred začatím liečby rastovým hormónom. Liečba sa má ukončiť pri preukázanom raste nádoru.

Genotropin sa nemá používať na podporu rastu u detí s uzatvorenými epifyzálnymi rastovými štrbinami.

Pacienti s vážnym akútnym ochorením, komplikáciami po otvorenej operácii srdca, operácii brucha, viacnásobnej úrazovej traume, akútnom respiračnom zlyhaní a podobnými stavmi nemajú byť liečení Genotropinom (pre pacientov podstupujúcich substitučnú liečbu, pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Stanoviť diagnózu, iniciovať a monitorovať liečbu Genotropinom má lekár s príslušnou kvalifikáciou a skúsenosťami s diagnostikou a starostlivosťou o pacientov s indikáciami pre liečbu rastovým hormónom.

Ako veľmi zriedkavá nežiaduca udalosť sa vyskytuje myozitída, ktorá môže súvisieť s pomocnou látkou metakrezolom. V prípade myalgii alebo nadmernej bolesti v mieste podania injekcie je potrebné zvážiť diagnózu myozitídy a pri jej potvrdení sa musí používať liek Genotropin bez metakrezolu.

Maximálna odporúčaná denná dávka sa nemá prekročiť (pozri časť 4.2).

Citlivosť na inzulín

Somatropín môže znižovať citlivosť na inzulín. U pacientov s diabetes mellitus môže byť potrebná úprava dávky inzulínu po začatí liečby somatropínom. Pacienti s diabetom, intoleranciou glukózy alebo ďalšími rizikovými faktormi diabetu sa majú počas liečby somatropínom dôkladne sledovať.

Funkcia štítnej žľazy

Rastový hormón zvyšuje extratyreoidálnu konverziu T4 na T3, ktorá môže viesť k zníženiu sérovej koncentrácie T4 a zvýšeniu sérovej koncentrácie T3. Kým hladiny periférnych hormónov štítnej žľazy zostávajú v referenčnom rozsahu u väčšiny zdravých jedincov, u osôb so subklinickou hypotyreózou môže teoreticky vzniknúť hypotyreóza. Preto sa u všetkých pacientov odporúča sledovať funkciu štítnej žľazy. U pacientov s hypopituitarizmom a štandardnou substitučnou liečbou sa musí dôkladne sledovať potenciálny vplyv hormonálnej liečby na funkciu štítnej žľazy.

Hypoadrenalizmus

Zavedenie liečby somatropínom môže viesť k inhibícii 11 β HSD-1 a zníženiu koncentrácií kortizolu v sére. U pacientov liečených somatropínom môže byť odhalený skoršie nediagnostikovaný centrálny (sekundárny) hypoadrenalizmus a môže sa vyžadovať náhrada glukokortikoidmi. U pacientov liečených substitučnou glukokortikoidovou terapiou v dôsledku skoršie diagnostikovaného hypoadrenalizmu môže byť po začatí liečby somatropínom potrebné zvýšenie udržiavacích alebo stresových dávok (pozri časť 4.5).

Použitie pri perorálnej estrogénovej terapii

Ak žena, ktorá používa somatropín, začne s perorálnou estrogénovou liečbou, dávku somatropínu môže byť potrebné zvýšiť, aby sa hladiny sérového IGF-1 udržali v rozsahu primeraného veku. Naopak, ak žena používajúca somatropín preruší perorálnu estrogénovú liečbu, dávka somatropínu sa môže znížiť, aby sa predišlo nadbytku rastového hormónu a/alebo vedľajším účinkom (pozri časť 4.5).

Neoplazma

V prípadoch deficitu rastového hormónu ako následku liečby malígneho ochorenia sa odporúča pozorne sledovať príznaky možného relapsu malígneho ochorenia. U pacientov, ktorí v detstve prekonali rakovinu, bolo hlásené zvýšené riziko vzniku druhej neoplazmy, ak boli po prvej neoplazme liečení somatropínom. U pacientov liečených ožarovaním hlavy kvôli ich prvej neoplazme, boli intrakraniálne tumory, najmä meningeómy, zo sekundárnych nádorov najčastejšie.

Epifýzové poruchy

U pacientov s poruchami endokrinného systému vrátane deficitu rastového hormónu môže častejšie ako v bežnej populácii dôjsť k epifyzeolýze hlavice stehennej kosti. Deti krivajúce počas liečby somatropínom majú byť klinicky vyšetrené.

Benígna intrakraniálna hypertenzia

Pri silných alebo opakujúcich sa bolestiach hlavy, zrakových problémoch, pri nevoľnosti a/alebo vracaní sa odporúča vyšetrenie očného pozadia z hľadiska edému papily. V prípade potvrdenia edému papily sa musí zvážiť diagnóza benígnej intrakraniálnej hypertenzie a v indikovaných prípadoch sa liečba rastovým hormónom musí prerušiť. V súčasnosti nie je dostatok poznatkov na odporúčanie ďalšieho postupu v liečbe rastovým hormónom u pacientov s vyliečenou intrakraniálnou hypertenziou. Ak sa znovu začne liečba rastovým hormónom, je nutné starostlivé sledovanie príznakov intrakraniálnej hypertenzie.

Leukémia

Leukémia bola zaznamenaná u malého počtu pacientov s deficitom rastového hormónu, niektorí z nich boli liečení somatropínom. Nedokázalo sa však, že výskyt leukémie je zvýšený u pacientov liečených rastovým hormónom bez predispozičných faktorov.

Protilátky

Podobne ako pri všetkých liekoch obsahujúcich somatropín, u malého percenta pacientov sa môžu vytvoriť protilátky proti Genotropinu. Približne u 1 % pacientov spôsobil Genotropin vznik protilátok. Väzbová kapacita týchto protilátok je nízka a tieto protilátky nemajú vplyv na rýchlosť rastu. U všetkých pacientov s inak nevysvetliteľným nedostatkom odpovede majú byť vyšetrené protilátky proti somatropínu.

Starší pacienti

Skúsenosti s liečbou pacientov starších ako 80 rokov sú obmedzené. Starší pacienti môžu byť vnímavejší na účinok Genotropinu, a preto môžu byť náchylnejší na vznik nežiaducich reakcií.

Akútne kritické ochorenie

V dvoch placebom kontrolovaných skúšaní sa sledoval účinok Genotropinu na rekonvalescenciu u 522 kriticky chorých dospelých pacientov s komplikáciami po otvorenej operácii srdca, operácii brucha, viacnásobnej traume alebo akútnom respiračnom zlyhaní. U pacientov liečených Genotropinom v dávke 5,3 mg alebo 8 mg denne sa pozorovala vyššia mortalita (42 %) v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (19 %). Na základe týchto informácií títo pacienti nemajú byť liečení Genotropinom. Keďže o bezpečnosti substitučnej liečby rastovým hormónom u akútne kriticky chorých pacientov nie sú dostupné žiadne údaje, musí sa za týchto okolností zvážiť prínos pokračujúcej liečby oproti potenciálnemu riziku.

U všetkých pacientov, u ktorých dôjde k vzniku iného alebo podobného kritického ochorenia, sa musí zvážiť možný prínos liečby Genotropinom oproti potenciálnemu riziku.

Pankreatitída

Hoci zriedkavo, pankreatída sa má zvážiť u pacientov liečených somatropínom, špeciálne u detí s rozvíjajúcou sa abdominálnou bolesťou.

Praderov-Williho syndróm

U pacientov s Praderovým-Williho syndrómom liečba má byť vždy v kombinácii s nízkokalorickou diétou.

Boli hlásené prípady úmrtia spojené s používaním rastového hormónu u detských pacientov s Praderovým-Williho syndrómom, ktorí mali jeden alebo viac z nasledujúcich rizikových faktorov: závažná obezita (pacienti s pomerom hmotnosť/výška vyšším ako 200 %), porucha respiračných funkcií v anamnéze alebo spánkové apnoe alebo neidentifikovaná infekcia dýchacích ciest. Pacienti s jedným alebo viacerými z týchto faktorov môžu byť vo zvýšenom riziku.

U pacientov s Praderovým-Williho syndrómom sa pred začatím liečby somatropínom majú posúdiť príznaky obštrukcie horných dýchacích ciest, spánkového apnoe alebo infekcií dýchacích ciest.

Ak sa počas hodnotenia obštrukcie horných dýchacích ciest spozorujú patologické nálezy, dieťa sa má poslať k špecialistovi – otorinolaryngológovi na liečbu a zvládnutie respiračnej poruchy pred začatím liečby rastovým hormónom.

Syndróm spánkového apnoe sa má vyšetriť pred začatím liečby rastovým hormónom známymi metódami ako polysomnografia alebo nočná oxymetria a má sa monitorovať, ak je na neho podozrenie.

Ak sa počas liečby somatropínom objavia u pacientov príznaky obštrukcie horných dýchacích ciest

(vrátane začínajúceho alebo narastajúceho chrápania), liečba sa má prerušiť a má sa vykonať nové otorinolaryngologické hodnotenie.

Všetci pacienti s Praderovým-Williho syndrómom majú byť sledovaní v prípade podozrenia na syndróm spánkového apnoe.

U pacientov sa majú sledovať príznaky infekcií dýchacích ciest, ktoré majú byť diagnostikované čo najskôr, ako je to možné a intenzívne liečiť.

Všetci pacienti s Praderovým-Williho syndrómom majú mať tiež efektívne kontrolovanú hmotnosť pred a počas liečby rastovým hormónom.

U pacientov s Praderovým-Williho syndrómom je bežná skolióza. Skolióza sa môže vyvíjať u dieťaťa počas rýchleho rastu. Počas liečby majú byť monitorované príznaky skoliózy.

Skúsenosti s dlhodobou liečbou u dospelých a pacientov s Praderovým-Williho syndrómom sú obmedzené.

Deti malé na svoj gestačný vek

U nízkych detí, ktoré sa narodili malé na svoj gestačný vek, sa majú pred začatím liečby vylúčiť iné príčiny alebo liečby, ktoré môžu vysvetliť poruchu rastu.

U detí, ktoré sa narodili malé na svoj gestačný vek, sa odporúča stanoviť pred liečbou hladinu inzulínu a glukózy v krvi nalačno a toto vyšetrenie opakovať každý rok. U pacientov so zvýšeným rizikom vzniku diabetes mellitus (napr. rodinná anamnéza diabetu, obezity, závažnej inzulínovej rezistencie, acanthosis nigricans) sa má vykonať perorálny glukózo-tolerančný test (oGTT). Ak je prítomný zjavný diabetes, somatropín sa nemá podávať.

U detí, ktoré sa narodili malé na svoj gestačný vek, sa odporúča stanoviť hladinu IGF-I pred liečbou a následne dvakrát ročne. Ak je pri opakovanom vyšetrení hladina IGF-I vyššia o 2 SD v porovnaní s referenčnou hodnotou pre príslušný vek a stupeň pohlavného dozrievania, môže sa zvážiť úprava dávky podľa pomeru IGF-I/IGFBP-3 (proteín 3 viažuci rastový faktor podobný inzulínu).

Skúsenosti so začatím liečby u detí, ktoré sa narodili malé na svoj gestačný vek, krátko pred nástupom puberty sú obmedzené. Neodporúča sa preto začínať liečbu krátko pred nástupom puberty. Skúsenosti s liečbou u pacientov so Silverovým-Russelovým syndrómom sú obmedzené.

Pri liečbe detí, ktoré sa narodili malé na svoj gestačný vek, sa zlepšovanie rastu môže zastaviť, ak sa liečba preruší pred dosiahnutím finálnej výšky.

Chronická renálna insuficiencia

Pri chronickej renálnej insuficiencii má byť pred začiatkom liečby funkcia obličiek nižšia ako 50 % normy. Porucha rastu sa má overiť sledovaním rastu počas 1 roka pred začatím liečby. Počas tohto obdobia sa má začať konzervatívna liečba renálnej insuficiencie (ktorá zahŕňa kontrolu acidózy, hyperparatyreoidizmu a nutričného stavu) a táto má pokračovať aj počas liečby rastovým hormónom. Pri transplantácii obličiek sa má liečba prerušiť.

V súčasnosti nie sú dostupné žiadne údaje o finálnej výške u pacientov s chronickou renálnou insuficienciou, ktorí boli liečení Genotropinom.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežná liečba glukokortikoidmi inhibuje účinky podporujúce rast somatropínu. Pacienti s deficienciou adrenokortikotropného hormónu (ACTH) majú mať starostlivo upravenú svoju substitučnú liečbu glukokortikoidmi, aby sa zabránilo akémukoľvek inhibičnému účinku na rast. Preto sa má u pacientov liečených glukokortikoidmi starostlivo sledovať ich rast na posúdenie potenciálneho vplyvu glukokortikoidovej liečby na rast.

Rastový hormón znižuje konverziu kortizónu na kortizol a môže odhaliť predtým neobjavený centrálny hypoadrenalizmus alebo znížiť účinnosť nízkych dávok substitučnej liečby glukokortikoidmi (pozri časť 4.4).

Údaje zo sledovania interakcií u dospelých pacientov s deficitom rastového hormónu ukazujú, že podávanie somatropínu môže zvýšiť klírens látok metabolizovaných izoenzýmami cytochrómu P450. Klírens látok metabolizovaných cytochrómom P450 3A4 (napr. pohlavné hormóny, kortikosteroidy, antikonvulzíva a cyklosporín) môže byť obzvlášť zvýšený a môže viesť k nižším plazmatickým hladinám týchto látok. Klinický význam týchto údajov nie je jasný.

Pozri tiež časť 4.4 týkajúcu sa informácií o diabetes mellitus a ochorenia štítnej žľazy.

U žien počas perorálnej estrogénovej substitučnej liečby môže byť potrebná vyššia dávka rastového hormónu na dosiahnutie cieľa liečby (pozri časť 4.4).

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska vplyvu na graviditu, embryofetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii žiadne klinické štúdie u gravidných žien. Preto sa lieky obsahujúce somatropín neodporúčajú používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie s liekmi obsahujúcimi somatropín u dojčiacich žien. Nie je známe, či sa somatropín vylučuje do ľudského mlieka, ale vstrebávanie intaktného proteínu v tráviacom trakte dojčeného dieťaťa je veľmi nepravdepodobné. Preto je potrebná opatrnosť pri podávaní liekov obsahujúcich somatropín dojčiacim ženám.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Genotropin nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Pacienti s deficitom rastového hormónu sú charakteristickí deficitom extracelulárneho objemu. Po začatí liečby somatropínom sa tento deficit rýchlo upraví. U dospelých pacientov sú časté nežiaduce účinky súvisiace s retenciou tekutín, ako periférny edém, opuch tváre, muskuloskeletálna stuhnutosť, artralgia, myalgia a parestézia. Tieto nežiaduce účinky sú vo všeobecnosti mierne až stredne závažné, vznikajú počas prvých mesiacov liečby a ustupujú spontánne alebo po znížení dávkovania.

Incidencia týchto nežiaducich účinkov súvisí s dávkovaním, vekom pacientov a pravdepodobne nepriamo úmerne súvisí s vekom pacientov pri vzniku deficitu rastového hormónu. U detí sú tieto nežiaduce účinky menej časté.

Približne u 1 % pacientov spôsobil Genotropin vznik protilátok. Väzbová kapacita týchto protilátok bola nízka a ich tvorba vo všeobecnosti nebola spojená s klinickými zmenami, pozri časť 4.4.

Prehľad nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 1 sú uvedené nežiaduce reakcie zoradené do tried orgánových systémov a podľa frekvencie u detí a u dospelých vyjadrenej nasledujúcimi kategóriami: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Prehľad nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			(deti) leukémia†	
Poruchy metabolizmu a výživy				(dospelí a deti) diabetes mellitus 2. typu
Poruchy nervového systému		(dospelí) parestézia* (dospelí) syndróm karpálneho tunela	(deti) benígna intrakraniálna hypertenzia (deti) parestézia*	(dospelí) benígna intrakraniálna hypertenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva			(deti) vyrážka** pruritus** urtikária**	(dospelí) vyrážka** pruritus** urtikária**
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	(dospelí) artralgia*	(dospelí) myalgia* (dospelí) muskuloskeletálna stuhnutosť* (deti) artralgia*	(deti) myalgia*	(deti) muskuloskeletálna stuhnutosť*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			(dospelí a deti) gynekomastia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	(dospelí) periférny edém*	(deti) reakcia v mieste podania injekcie ^s	(deti) periférny edém*	(dospelí a deti) opuch tváre* (dospelí) reakcia v mieste podania injekcie ^s
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				(dospelí a deti) znížená hladina kortizolu v krvi‡

* Tieto nežiaduce účinky sú vo všeobecnosti mierne až stredne závažné, objavujú sa počas prvých mesiacov liečby a spontánne alebo so znížovaním dávky ustupujú. Výskyt týchto nežiaducich účinkov

súvisí s podávanou dávkou, vekom pacienta a pravdepodobne nepriamo súvisia s vekom pacienta pri vzniku deficitu rastového hormónu.

** Nežiaduce účinky po uvedení lieku na trh.

\$ U detí sa hlásili prechodné reakcie v mieste podania injekcie.

‡ Klinický význam nie je známy.

† Hlásené u detí s deficitom rastového hormónu liečených somatropínom, ale zdá sa, že výskyt je podobný výskytu u detí bez deficitu rastového hormónu.

Znížené sérové hladiny kortizolu

Bolo hlásené, že somatropín znižuje sérové hladiny kortizolu pravdepodobne pôsobením na bielkovinové nosiče alebo zvýšením klirensu v pečeni. Klinický význam týchto nálezov môže byť obmedzený. Avšak pred začatím liečby Genotropínom sa má liečba kortikosteroidmi optimalizovať.

Praderov-Williho syndróm

Po uvedení lieku na trh sa hlásili zriedkavé prípady náhlej smrti u pacientov postihnutých Praderovým-Williho syndrómom liečených somatropínom, aj keď sa nedokázal kauzálny vzťah.

Leukémia

Boli popísané prípady leukémie u detí s deficitom rastového hormónu, z ktorých niektoré boli liečené somatropínom a zahrnuté do skúseností po uvedení lieku na trh. Avšak, nie je žiadny dôkaz o zvýšenom riziku leukémie bez predispozičných faktorov, ako je ožarovanie mozgu alebo hlavy.

Epifyzeolýza hlavy femuru (Slipped capital femoral epiphysis) a juvenilná osteochondróza hlavice stehennej kosti (Leggova-Calvéova-Perthesova choroba)

Epifyzeolýza hlavy femuru a Leggova-Calvéova-Perthesova choroba boli hlásené u detí liečenými rastovým hormónom. Epifyzeolýza hlavy femuru sa vyskytuje častejšie pri endokrinných poruchách a Leggova-Calvéova-Perthesova choroba sa častejšie vyskytuje v prípade nízkeho veku. Nie je známe, či sa tieto dve patológie vyskytujú častejšie počas liečby somatropínom alebo nie. Tieto diagnózy sa majú zväžiť u detí s dyskomfortom alebo bolesťou v bedrovom alebo kolennom kĺbe.

Ďalšie nežiaduce reakcie

Ďalšie nežiaduce reakcie sa môžu považovať za nežiaduce reakcie skupinového účinku somatropínu, ako je možná hyperglykémia spôsobená zníženou citlivosťou na inzulín, znížená hladina voľného tyroxínu a benígna intrakraniálna hypertenzia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Akútne predávkovanie môže viesť najprv k hypoglykémii a následne k hyperglykémii.

Dlhodobé predávkovanie môže spôsobiť príznaky a symptómy zhodné so známymi účinkami vyskytujúcimi sa pri nadbytku ľudského rastového hormónu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormóny hypofýzy a hypotalamu a analógy, somatropín a analógy,
ATC kód: H01AC01

Somatropín je účinný metabolický hormón s dôležitými funkciami v metabolizme lipidov, sacharidov a proteínov. U detí s nedostatočnou produkciou endogénneho rastového hormónu somatropín stimuluje lineárny rast a zvyšuje rýchlosť rastu. U dospelých, ako aj u detí somatropín udržiava fyziologickú stavbu tela tým, že zvyšuje zadržiavanie dusíka a stimuluje rast kostrového svalstva a mobilizuje telesný tuk. Obzvlášť citlivé na účinky somatropínu je viscerálne tukové tkanivo. Okrem zvýšenia lipolýzy somatropín znižuje vychytávanie triacylglycerolov bunkami zásobného tukového tkaniva. Somatropín zvyšuje koncentrácie IGF-I (inzulínu podobný rastový faktor – I) a IGFBP-3 (proteín 3 viažuci rastový faktor podobný inzulínu).

Ďalej boli dokázané nasledujúce účinky somatropínu:

- Metabolizmus lipidov: somatropín zvyšuje počet receptorov pre LDL cholesterol v pečeni a ovplyvňuje profil sérových lipidov a lipoproteínov. Vo všeobecnosti vedie podávanie somatropínu pacientom s deficitom rastového hormónu k poklesu LDL a apolipoproteínu B v sére. Možno tiež pozorovať pokles hladiny celkového cholesterolu v sére.
- Metabolizmus sacharidov: somatropín zvyšuje hladinu inzulínu, ale glykémia nalačno sa obvykle nemení. U detí s hypopituitarizmom sa môže vyskytnúť hypoglykémia nalačno, ktorá sa pri užívaní somatropínu upraví.
- Metabolizmus vody a minerálov: deficit rastového hormónu je spojený so zníženým objemom plazmy a extracelulárnej tekutiny, ktoré sa po liečbe somatropínom rýchlo zvyšujú. Somatropín vyvoláva retenciu sodíka, draslíka a fosforu.
- Kostný metabolizmus: somatropín zvyšuje kostný obrat. Dlhodobé podávanie somatropínu pacientom s deficitom rastového hormónu, ktorí majú osteopéniu, vedie k zvýšeniu obsahu minerálov a kostnej denzity v zaťažovaných miestach.
- Telesná výkonnosť: po dlhodobej liečbe somatropínom sa zvyšuje svalová sila a telesná výkonnosť. Somatropín tiež zvyšuje srdcový výdaj, ale mechanizmus zatiaľ nebol objasnený. K tomuto účinku môže prispievať pokles periférnej vaskulárnej rezistencie.

V klinických skúškach sa deťom, ktoré sa narodili malé na svoj gestačný vek, podávali dávky 0,033 a 0,067 mg/kg telesnej hmotnosti denne až do dosiahnutia očakávanej finálnej výšky. U 56 pacientov, ktorí boli kontinuálne liečení somatropínom a dosiahli (takmer) očakávanú finálnu výšku, bola zmena vo výške oproti výške na začiatku liečby + 1,90 SD (pri dávke 0,033 mg/kg telesnej hmotnosti za deň) a + 2,19 SD (pri dávke 0,067 mg/kg telesnej hmotnosti za deň). Literárne údaje o neliečených deťoch, ktoré sa narodili malé na svoj gestačný vek a spontánne nedobiehajú v raste svojich vrstovníkov, nasvedčujú neskorší rast 0,5 SD.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Biologická dostupnosť subkutánne podaného somatropínu je u zdravých osôb aj u pacientov s deficitom rastového hormónu približne 80 %. Po subkutánnom podaní 0,035 mg/kg somatropínu sa v plazme dosahujú hodnoty C_{max} 13 - 35 ng/ml a t_{max} 3 - 6 hodín.

Eliminácia

Priemerný terminálny polčas somatropínu po intravenóznom podaní dospelým s deficitom rastového hormónu je približne 0,4 hodiny. Avšak pri subkutánnom podávaní sa dosahuje polčas 2 – 3 hodiny. Pozorovaný rozdiel je pravdepodobne spôsobený pomalým vstrebávaním z miesta vpichu po subkutánnom podaní.

Osobitné skupiny pacientov

Absolútna biologická dostupnosť somatropínu po s.c. aplikácii sa zdá byť podobná u mužov aj u žien.

Informácie o farmakokinetike somatropínu u geriatrických a pediatrických pacientov, u odlišných rás a u pacientov s insuficienciou obličiek, pečene alebo srdca buď chýbajú, alebo sú neúplné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách celkovej toxicity, lokálnej znášanlivosti a reprodukčnej toxicity neboli pozorované žiadne klinicky závažné účinky.

Štúdie genotoxicity *in vitro* a *in vivo* génových mutácií a indukcie chromozómových aberácií sú negatívne.

V jednej *in vitro* štúdii na lymfocytoch pacientov dlhodobo liečených somatropínom sa po pridaní rádiomimeticky pôsobiacej látky bleomycínu pozorovala zvýšená fragilita chromozómov. Klinický význam tohto nálezu je nejasný.

V inej štúdii s lymfocytmi pacientov dlhodobo liečených somatropínom sa nezistil zvýšený výskyt chromozómových abnormalít.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok

glycín (E640)

manitol (E421)

bezvodý dihydrogenfosforečnan sodný (E339)

bezvodý hydrogenfosforečnan disodný (E339)

Rozpúšťadlo

voda na injekciu

manitol (E421)

metakrezol

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola dokázaná počas 4 týždňov pri teplote 2°C – 8°C. Z mikrobiologického hľadiska sa rekonstituovaný liek môže uchovávať 4 týždne pri teplote 2°C – 8°C. Za inú dĺžku a podmienky uchovávania počas používania zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Podmienky na uchovávanie pred rekonštitúciou

Uchovávajúte v chladničke (2°C – 8°C) alebo maximálne jeden mesiac pri teplote do 25°C. Náplne alebo naplnené perá GoQuick uchovávajúte vo vnútornom a vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii

Uchovávajúte v chladničke (2°C – 8°C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Náplne alebo naplnené perá GoQuick uchovávajúte vo vnútornom a vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok a 1 ml rozpúšťadla v dvojkomorovej náplni (sklo typu 1) sú oddelené gumeným piestom (brómbutyl). Náplň je utesnená na jednom konci gumeným diskom a hliníkovým viečkom a na druhom konci gumeným uzáverom (brómbutyl).

Dvojkomorová náplň sa používa do dávkovacieho injekčného systému GENOTROPIN Pen 5,3 mg, GENOTROPIN Pen 12 mg alebo jednorazového viacdávkového naplneného pera GoQuick.

Genotropinové perá sú farebne odlišené a musia sa používať s príslušnou dvojkomorovou náplňou na aplikáciu správnej dávky. Genotropinové pero 5,3 mg (modré) sa musí používať s Genotropinovou náplňou 5,3 mg (modrou). Genotropinové pero 12 mg (purpurové) sa musí používať s Genotropinovou náplňou 12 mg (purpurovou).

Naplnené pero 5,3 mg GoQuick je označené modrou farbou a naplnené pero 12 mg GoQuick je označené purpurovou farbou.

Veľkosť balenia:

Genotropin 5,3 mg:

1 náplň x 5,3 mg alebo 5 náplní x 5,3 mg

1 alebo 5 naplnených pier GoQuick

Genotropin 12 mg:

1 náplň x 12 mg alebo 5 náplní x 12 mg

1 alebo 5 naplnených pier GoQuick

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Roztok sa pripraví zoskrutkovaním dávkovacieho injekčného systému GENOTROPIN Pen 5,3 mg, GENOTROPIN Pen 12 mg alebo jednorazového viacdávkového naplneného pera GoQuick, čím dôjde ku zmiešaniu rozpúšťadla s práškom v dvojkomorovej náplni. Prášok jemne rozpustíte pomalými krúživými pohybmi. Nepretrepávajte silno, lebo môže dôjsť k denaturácii liečiva. Rekonštituovaný roztok je takmer bezfarebný a môže byť slabo opaleskujúci. Injekčný roztok po rekonštitúcii sa má pred použitím vizuálne skontrolovať a použije sa len čistý roztok bez tuhých častí.

Úplné pokyny na prípravu a podanie pripraveného lieku Genotropin sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa, časť 3 „Injekčné podanie Genotropinu“ a v príslušných pokynoch určených na použitie dávkovacieho injekčného systému.

Pri použití dávkovacieho injekčného systému alebo naplneného pera GoQuick sa injekčná ihla má nasadiť ešte pred rekonštitúciou.

Opatrenia na likvidáciu: Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Prázdne naplnené perá GoQuick sa nesmú opätovne plniť a musia byť vhodným spôsobom znehodnotené.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

GENOTROPIN 5,3 mg: 56/0167/89-C/S

GENOTROPIN 12 mg: 56/0386/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. júna 1989

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. apríla 2004

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2022