

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ГЕНОТРОПИН 5,3 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
GENOTROPIN 5,3 mg powder and solvent for solution for injection

ГЕНОТРОПИН 12 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
GENOTROPIN 12 mg powder and solvent for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Соматропин (somatropin), получен по рекомбинантна ДНК технология, човешки растежен хормон, произведен от *Escherichia coli*.

Всеки патрон съдържа 5,3 mg соматропин. След разтваряне всеки патрон съдържа 5,3 mg соматропин в 1 ml.

Всеки патрон съдържа 12 mg соматропин. След разтваряне всеки патрон съдържа 12 mg соматропин в 1 ml.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.
В двукамерния патрон има бял прах в предната част и

| | |
|--|-----------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА | |
| Одобрение № / | |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 | |
| Към Рег. № | 9700311/12 |
| Разрешение № | B61M7M6-60632-3 |
| Одобрение № | 18-10-2022 |

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Деца

Смушения в растежа, които се дължат на недостатъчно отделяне на растежен хормон (дефицит на растежен хормон, ДРХ) и смушения в растежа, свързани със синдрома на Turner или хронична бъбречна недостатъчност.

Смущение в растежа [индекс на стандартно отклонение (SDS) на настоящата височина < -2,5 и SDS на височината, коригирана спрямо тази на родителите < -1] при ниски деца, родени малки за гестационната си възраст, с тегло и/или височина при раждане под -2 SD (стандартни отклонения), които не показват наваксване в растежа [SDS на растежна скорост < 0 през последната година] до 4-годишна възраст или по-късно.

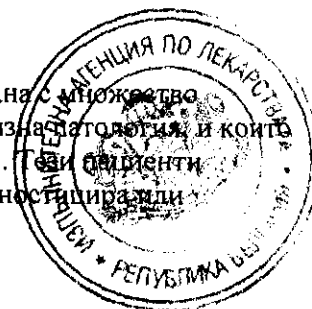
Синдром на Prader-Willi - за подобряване на растежа и телосложението. Диагностицирането на синдрома на Prader-Willi трябва да бъде потвърдено от съответно генетично изследване.

Възрастни

Заместителна терапия при възрастни с изявена недостатъчност на растежен хормон.

Начало в зряла възраст

Пациенти, които имат тежка недостатъчност на растежен хормон, свързана с множество хормонални дефицити в резултат на известна хипоталамична или хипофизна патология, и които имат поне един известен дефицит на хипофизен хормон, но не пролактин. Тези пациенти трябва да бъдат подложени на подходящ динамичен тест с цел да се диагностицира или изключи недостатъчност на растежен хормон.



Начало в детска възраст

Пациенти, които са били с недостатъчност на растежен хормон в детска възраст в резултат на вродени, генетични, придобити или идиопатични причини. Пациенти с ДРХ, с начало в детска възраст, трябва да бъдат изследвани отново по отношение на способността за секреция на растежен хормон след завършване на растежа на височина. При пациенти с голяма вероятност за персистиращ ДРХ, като например конгенитална причина или ДРХ, вследствие на хипофизно/хипоталамично заболяване или инсулт, SDS на инсулино-подобен растежен фактор I (IGF-I) < 2 след спиране на лечение с растежен хормон за поне 4 седмици следва да се приеме за достатъчно доказателство за тежък ДРХ.

При всички останали пациенти се изисква изследване на IGF-I и един стимулационен тест за растежен хормон.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировката и схемата на приложение трябва да се индивидуализират.

Инжекцията се прилага подкожно и мястото на инжектиране трябва да се променя, за да се избегне липоатрофия.

Дозировка при деца

Смущения в растежа, които се дължат на недостатъчно отделяне на растежен хормон

Най-общо се препоръчва дневна доза от 0,025-0,035 mg/kg телесно тегло или 0,7-1,0 mg/m² телесна повърхност. Използвани са дори по-високи дози.

При ДРХ, възникнал в детска възраст, който продължава в зряла възраст, лечението трябва да продължи до достигане на пълно соматично развитие (напр. телосложение, костна маса). За проследяването, една от терапевтичните цели през преходния период е достигането на нормална максимална костна маса, определена като T-скор > - 1 (т.е. стандартизирано към средната максимална костна маса при възрастен, измерена чрез двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия, отчитайки пол и етническа принадлежност). За указания относно дозирането, вижте раздела за възрастни по-долу.

Синдром на Prader-Willi, за подобряване на растежа и телосложението

Най-общо се препоръчва дневна доза от 0,035 mg/kg телесно тегло или 1,0 mg/m² телесна повърхност. Не трябва да се превишава дневната доза от 2,7 mg. Лечението не трябва да се прилага при деца с растежна скорост по-малка от 1 cm на година и при предстоящо затваряне на епифизата.

Смущения в растежа, които се дължат на синдрома на Turner

Препоръчва се доза от 0,045-0,050 mg/kg телесно тегло дневно или 1,40 mg/m² телесна повърхност дневно.

Смущения в растежа при хронична бъбречна недостатъчност

Препоръчва се доза 0,045-0,050 mg/kg телесно тегло на ден (1,4 mg/m² телесна повърхност дневно). Може да са необходими по-високи дози, ако растежната скорост е твърде ниска. Може да се наложи коригиране на дозата след шестмесечно лечение.

Смущение в растежа при ниски деца, родени малки за гестационната си възраст



Обикновено се препоръчва доза от 0,035 mg/kg телесно тегло дневно (1 mg/m² телесна повърхност на ден) до достигане на крайна височина (вж. точка 5.1). Лечението трябва да бъде преустановено след първата година от лечението, ако SDS на растежната скорост е под +1. Лечението трябва да бъде преустановено, ако растежната скорост е < 2 cm/година и, ако е необходимо потвърждение, костната възраст е > 14 години (момичета) или > 16 години (момчета), съответстваща на затварянето на епифизарните растежни зони.

| Препоръчвани дозировки при педиатрични пациенти | | |
|---|------------------------------------|---|
| Показание | mg/kg телесно тегло доза на ден | mg/m ² телесна повърхност доза на ден |
| Недостатъчност на растежен хормон при деца | 0,025 - 0,035 | 0,7 - 1,0 |
| Синдром на Prader-Willi при деца | 0,035 | 1,0 |
| Синдром на Turner | 0,045 - 0,050 | 1,4 |
| Хронична бъбречна недостатъчност | 0,045 - 0,050 | 1,4 |
| Деца, родени малки за гестационната си възраст | 0,035 | 1,0 |

Дозировка при възрастни

Недостатъчност на растежен хормон

Пациенти, които продължават лечението с растежен хормон след ДРХ в детска възраст, препоръчаната доза за подновяване на лечението е 0,2–0,5 mg/ден. Дозата трябва се увеличава или намалява постепенно според индивидуалните нужди на пациента, определени според концентрацията на IGF-I.

При пациенти с ДРХ, с начало в зряла възраст лечението трябва да започне с ниска доза, 0,15 – 0,3 mg на ден. Дозата трябва да се увеличава постепенно според индивидуалните нужди на пациента, определени според концентрацията на IGF-I.

И в двата случая целта на лечението трябва да бъде достигане на концентрации на IGF-I в рамките на 2 SDS от коригираната за възрастта средна стойност. Пациенти с нормални концентрации на IGF-I в началото на лечението трябва да приемат растежен хормон до ниво на IGF-I около горната граница на нормата без да се надвишават 2 SDS. Клиничният отговор и нежеланите реакции също могат да бъдат използвани като ориентир за титриране на дозата. Известно е, че има пациенти с ДРХ, които не нормализират нивата на IGF-I, въпреки добрия клиничен отговор, поради което не се налага увеличение на дозата. Дневната поддържаща доза рядко надхвърля 1,0 mg на ден.

Жените може да се нуждаят от по-високи дози от мъжете, като при мъжете се наблюдава нарастваща във времето чувствителност към IGF-I. Това означава, че при жените, особено тези, приемащи перорална естрогенна терапия, съществува риск от недостатъчно лечение, а при мъжете – от свръхлечение.

Ето защо, точността на дозата на растежния хормон трябва да бъде контролирана на всеки 6 месеца. Тъй като нормалната физиологична продукция на растежен хормон намалява с възрастта, дозовите нужди намаляват.

Старческа възраст

При пациенти над 60 години лечението трябва да започне с доза от 0,1–0,2 mg на ден и трябва бавно да се повишава според индивидуалните нужди на пациента. Трябва да бъде използвана минималната ефективна доза. Дневната поддържаща доза при тези пациенти рядко надвишава 0,5 mg на ден.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.



Соматропин не трябва да се използва при доказана туморна активност. Преди започване на лечението с растежен хормон, интракраниалните тумори трябва да са неактивни и антитуморната терапия да е завършила. Лечението трябва да се прекрати при доказан туморен растеж.

Генотропин не трябва да се използва за стимулиране на растежа при деца със затворени епифизи.

Пациенти с остро критично заболяване, страдащи от усложнения след операция на отворено сърце, коремна операция, множествени травми, остра дихателна недостатъчност или подобни състояния, не трябва да се лекуват с Генотропин (относно пациенти на заместителна терапия: вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Диагнозата и лечението с Генотропин трябва да бъдат започнати и контролирани от лекар с нужните познания и опит в диагностицирането и грижата за пациенти с терапевтичната индикация, за която се използва лекарството.

Миозитът е много рядко срещано нежелано събитие, което може да е свързано с консерванта метакрезол. Ако се появи миалгия или неочаквано силна болка на мястото на инжектиране, трябва да се мисли за миозит и, ако той се потвърди, трябва да се използва Генотропин без метакрезол.

Не трябва да се надвишава максималната препоръчителна дневна доза (вж. точка 4.2).

Чувствителност към инсулин

Соматропин може да намали и чувствителността към инсулин. При пациенти със захарен диабет може да се наложи коригиране на дозата на инсулина след започване на лечението със соматропин. Пациенти с диабет, глюкозна непоносимост или допълнителни рискови фактори за диабет трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на лечението със соматропин.

Функция на щитовидната жлеза

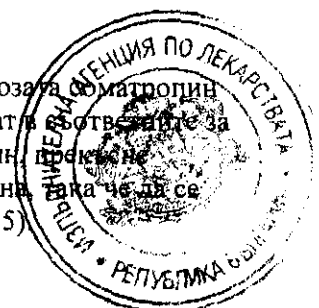
Растежният хормон повишава превръщането на T4 в T3 извън щитовидната жлеза, което може да доведе до намаляване на серумните концентрации на T4 и увеличаване на серумните концентрации на T3. Докато нивата на периферните тиреоидни хормони се запазват в нормални граници при повечето здрави хора, при пациенти със субклиничен хипотиреоидизъм теоретично може да се появи хипотиреоидизъм. Следователно, проследяване на тиреоидната функция трябва да се извършва при всички пациенти. При пациенти с хипопитуитаризъм на стандартна заместителна терапия, потенциалният ефект на лечението с растежен хормон върху тиреоидната функция трябва да бъде внимателно проследяван.

Хипоадrenalизъм

Въвеждането на лечение със соматропин може да доведе до инхибиране на 11 β HSD-1 и понижени концентрации на серумния кортизол. При пациенти, лекувани със соматропин, може да се демаскира недиагностициран преди това централен (вторичен) хипоадrenalизъм, изискващ заместително лечение с глюкокортикоиди. Освен това при пациенти на заместително лечение с глюкокортикоиди за диагностициран преди това хипоадrenalизъм може да е необходимо повишаване на поддържащите или свръхфизиологичните дози след започване на лечение със соматропин (вж. точка 4.5).

Употреба с перорална естрогенна терапия

Ако жена, приемаща соматропин, започне перорална естрогенна терапия, дозата на соматропин трябва да бъде увеличена, така че нивата на серумния IGF-1 да се поддържат в съответните за възрастта граници на нормата. И обратното, ако жена, приемаща соматропин, започне перорална естрогенна терапия, дозата на соматропин трябва да бъде понижена, така че да се избегне излишък на растежен хормон и/или нежелани реакции (вж. точка 4.5).



При вторичен дефицит на растежен хормон вследствие на лечение на малигнено заболяване, се препоръчва да се следи за признаци за рецидив на злокачествения процес. При пациенти, преживели раково заболяване в детска възраст, се съобщава за повишен риск от вторична неоплазма при лечение със соматропин след първата им неоплазма. Най-често срещаните вторични неоплазми са били интракраниалните тумори, в частност менингиомите, при пациенти, лекувани с лъчетерапия на главата за първата им неоплазма.

Приплъзване на епифизата на бедрената става може да се появи по-често при пациенти с ендокринни заболявания, включително дефицит на растежен хормон, в сравнение с общата популация. Деца, при които се наблюдава накуцване по време на лечението със соматропин, трябва да бъдат прегледани.

Доброкачествена вътречерепна хипертензия

В случай на тежко или повтарящо се главоболие, нарушено зрение, гадене и/или повръщане, се препоръчва фундоскопия за папилоедема. Ако се потвърди папилоедема, трябва да се обмисли диагнозата доброкачествена вътречерепна хипертензия и ако е подходящо, лечението с растежен хормон трябва да се прекъсне. Към момента няма достатъчно данни, за да се даде специфичен съвет относно продължаване на лечението с растежен хормон при пациенти с нормализирано вътречерепно налягане. Ако лечението с растежен хормон бъде възобновено, е необходимо внимателно проследяване за симптоми на повишено вътречерепно налягане.

Левкемия

Съобщават се случаи на левкемия при малък брой пациенти с недостатъчност на растежен хормон, някои от които са били лекувани със соматропин. Няма обаче никакви доказателства за повишена заболеваемост от левкемия при пациенти, на които е прилаган растежен хормон без други предразполагащи фактори.

Антитела

Както при всички продукти, съдържащи соматропин, малък процент от пациентите могат да развият антитела срещу Генотропин. Генотропин причинява повишаване на образуването на антитела при приблизително 1 % от пациентите. Свързващият капацитет на тези антитела е нисък и няма никакъв ефект върху скоростта на растеж. При всеки пациент, при който няма друго обяснение за липса на отговор, трябва да се проведат тестове за антитела към соматропин.

Пациенти в старческа възраст

Опитът при пациенти над 80 години е ограничен. Пациенти в старческа възраст може да са по-чувствителни към ефекта на Генотропин и поради това може да са по-склонни към развитие на нежелани реакции.

Остро критично заболяване

Ефектите на Генотропин върху възстановяването са проучени в две плацебо-контролирани проучвания, включващи 522 критично болни възрастни, страдащи от усложнения след операция на отворено сърце, коремна операция, множествена травма при произшествие или остра дихателна недостатъчност. Смъртността е била по-висока при пациенти, които са лекувани с 5,3 или 8 mg Генотропин дневно, отколкото при пациенти на плацебо, 42% спрямо 19%. Въз основа на тези данни такива пациенти не трябва да бъдат лекувани с Генотропин. Тъй като няма налични данни за безопасността при използването на растежен хормон като заместителна терапия при пациенти в остро критично състояние, ползите от продължителното лечение в тази ситуация трябва да бъдат съобразени с възможните рискове.

При всички пациенти, които развиват подобни или други остри критични състояния, възможната полза от лечение с Генотропин трябва да бъде преценена спрямо потенциалния риск.



Панкреатит

Макар и рядко трябва да се има предвид панкреатит при пациенти, лекувани със соматропин, особено при деца, които развиват коремна болка.

Синдром на Prader-Willi

При пациенти със синдром на Prader-Willi лечението винаги трябва да бъде комбинирано с нискокалорична диета.

Има съобщения за смъртни случаи, свързани с употребата на растежен хормон при педиатрични пациенти със синдром на Prader-Willi, които са имали един или повече рискови фактори: тежко затлъстяване (пациенти със съотношение тегло/височина над 200%), анамнеза на дихателно нарушение или сънна апнея, или неуточнена дихателна инфекция. Пациенти с един или повече от тези фактори може да са с по-голям риск.

Пациенти със синдром на Prader-Willi трябва да бъдат прегледани за признаци за обструкция на горните дихателни пътища, сънна апнея, или респираторни инфекции преди започване на лечението със соматропин..

Ако при прегледа за обструкция на горните дихателни пътища се намерят патологични находки, детето трябва да бъде насочено към УНГ специалист за лечение и отстраняване на дихателното нарушение преди да се започне лечение с растежен хормон.

Сънната апнея трябва да се изследва преди началото на лечението с растежен хормон чрез стандартни методи като полисомнография или нощна оксиметрия, и пациентът да се проследява, ако се подозира сънна апнея.

Ако по време на лечението със соматропин пациентите проявят симптоми на обструкция на горните дихателни пътища (включително поява или увеличено хъркане), лечението трябва да бъде прекратено и да бъде направен нов преглед от УНГ специалист.

Всички пациенти със синдром на Prader-Willi трябва да бъдат проследявани, ако се подозира сънна апнея.

Пациентите трябва да бъдат проследявани за симптоми на респираторни инфекции, които трябва да бъдат диагностицирани, колкото е възможно по-рано и да бъдат лекувани агресивно.

Всички пациенти със синдром на Prader-Willi трябва също да имат ефективен контрол върху теглото преди и по време на лечението с растежен хормон.

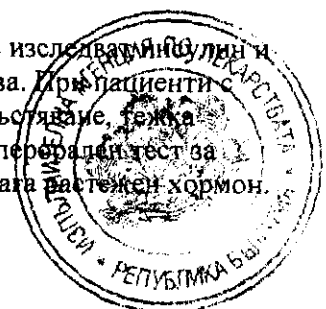
Сколиозата е често срещана при пациенти със синдром на Prader-Willi. Сколиозата може да се развие при всяко дете по време на бърз растеж. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци на сколиоза по време на лечението.

Опитът от продължително лечение при възрастни и при пациенти със синдром на Prader-Willi е ограничен.

Деца, родени малки за гестационната си възраст

Преди да се започне лечение при ниски деца, родени малки за гестационната си възраст, трябва да се изключат други медицински причини или лечения, които биха обяснили нарушенията в растежа.

При деца, родени малки за гестационната си възраст, се препоръчва да се изследват инсулин и кръвна захар на гладно преди започване на лечението и годишно след това. При пациенти с повишен риск за захарен диабет (напр. фамилна анамнеза за диабет, затлъстяване, тежка инсулинова резистентност, acanthosis nigricans) трябва да бъде направен перорален тест за глюкозна толерантност. При поява на изявен диабет не трябва да се прилага растежен хормон.



При деца, родени малки за гестационната си възраст, се препоръчва измерване на нивата на IGF-I преди започване на лечението и два пъти годишно след това. Ако при повторните изследвания нивата на IGF-I надвишават +2 SD, сравнено с референтните стойности за възрастта и етапа на пубертетното развитие, съотношението между IGF-I и свързващ протеин 3 за инсулино-подобния фактор на растежа (IGFBP-3) може да бъде взето предвид при обсъждането за коригиране на дозата.

Опитът със започване на лечението при пациенти, родени малки за гестационната си възраст в периода около началото на пубертета е ограничен. Ето защо не се препоръчва започване на лечение около началото на пубертета. Опитът при пациенти със синдрома на Silver-Russell е ограничен.

Част от наваксването в ръста, получено от лечението с растежен хормон на деца, родени ниски за гестационната си възраст, може да бъде загубено, ако терапията се прекрати преди достигане на крайния ръст.

Хронична бъбречна недостатъчност

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност трябва да имат бъбречна функция по-малко от 50% от нормалната преди да започнат лечение. Растежът на пациентите трябва да бъде проследяван в продължение на година преди започване на лечението, за да се потвърди нарушение в растежа. През този период трябва да се прилага консервативно лечение на бъбречната недостатъчност (което включва контрол на ацидозата, хиперпаратиреоидизма и хранителния режим) и трябва да продължи по време на лечението. Лечението трябва да бъде спряно в случай на бъбречна трансплантация.

Досега няма налични данни за окончателно достигнатия ръст при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лекувани с Генотропин.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза. Пациентите на диета с ниско съдържание на натрий трябва да бъдат информирани, че този лекарствен продукт практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съпътстващото лечение с глюкокортикоиди потиска стимулиращите растежа ефекти на лекарствените продукти, съдържащи соматропин. При пациенти с дефицит на адренкортикотропен хормон (АКТХ) заместителното лечение с глюкокортикоиди трябва внимателно да се коригира, за да се избегнат всякакви ефекти на потискане на растежа. Следователно при пациентите, лекувани с глюкокортикоиди, растежът трябва да се проследява внимателно, за да се оцени влиянието от лечението с глюкокортикоиди върху растежа.

Растежният хормон понижава преобразуването на кортизона в кортизол и може да демаскира недиагностициран преди това централен хипоадренализъм или да направи неефективни ниските дози при заместително лечение с глюкокортикоиди (вж. точка 4.4).

Данните от проучване за взаимодействията, проведено при възрастни с дефицит на растежен хормон, показват, че прилагането на соматропин може да увеличи клирънса на вещества, метаболизиращи от цитохром P450 изоензими. Клирънсът на веществата, метаболизиращи от цитохром P450 3A4 (напр. полови стероидни хормони, кортикостероиди, антиепилептични лекарства и циклоспорин) може да се повиши особено, водейки до понижени плазмени нива на тези вещества. Не е известно дали това има клинично значение.

Виж също точка 4.4 за пациенти със захарен диабет и нарушена тиреоидна функция.

При жени, получаващи перорална заместваща естрогенна терапия, за постигане на целта на лечението може да е необходима по-висока доза растежен хормон (вж. точка 4.4).



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на ефекта върху бременността, ембриофеталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Няма клинични проучвания за експозиция по време на бременност. Следователно соматропин-съдържащите продукти не се препоръчват по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не са провеждани клинични проучвания със соматропин-съдържащи продукти при кърмещи жени.

Не е известно дали соматропин се отделя в кърмата, но е малко вероятно непромененият протеин да бъде абсорбиран в стомашно-чревния тракт на детето. Следователно трябва да се обръща внимание, когато соматропин-съдържащи лекарствени продукти се прилагат на кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Генотропин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Характерен за пациенти с дефицит на растежен хормон е намаленият обем на извънклетъчна течност. Този недостиг бързо се преодолява при започване на лечението със соматропин. При възрастни пациенти нежеланите реакции, свързани със задържането на течности, като периферен оток, оток на лицето, скованост на крайниците, болки в ставите, миалгия и парастезия, са чести. По принцип тези нежелани реакции са леко до средно изразени, проявяват се през първите месеци на лечението и изчезват спонтанно или с намаляване на дозата.

Честотата на тези нежелани реакции е свързана с приеманата доза и възрастта на пациентите и вероятно има обратнопропорционална връзка с възрастта на пациентите при възникване на дефицит на растежния хормон. Такива нежелани реакции са нечести при деца.

Генотропин предизвиква повишено образуване на антитела при приблизително 1% от пациентите. Свързващата способност на тези антитела е ниска и тяхното образуване не води до никакви клинични промени, вижте точка 4.4.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Таблица 1 показва нежеланите лекарствени реакции при възрастни и деца, подредени по системно-органен клас и честота: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции

| Системо-органен клас | Много чести ($\geq 1/10$) | Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) | Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) | Редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) | Много редки ($< 1/10000$) | С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) |
|------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|--|--|-----------------------------|--|
| Неоплазми – доброкачествени, | | | (деца) левкемия [†] | | | |



Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции

| Системо- органен клас | Много чести (≥1/10) | Чести (≥1/100 до <1/10) | Нечести (≥1/1 000 до <1/100) | Редки (≥1/10 000 до <1/1000) | Много редки (<1/10 000) | С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) |
|--|------------------------------------|---|--|---------------------------------------|----------------------------------|--|
| злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи) | | | | | | |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | | | | | (възрастни и деца) захарен диабет тип 2 |
| Нарушения на нервната система | | (възрастни) парестезия* (възрастни) синдром на карпалния тунел | (деца) доброкачеств ено повишаване на вътречерпно то налягане (деца) парестезия* | | | (възрастни) доброкачествено повишаване на вътречерпното налягане |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | | (деца) обрив**, пруритус**, уртикария** | | | (възрастни) обрив**, пруритус**, уртикария** |
| Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителнат а тъкан | (възрастни) болки в ставите* | (възрастни) миалгия* (възрастни) скованост на крайниците (деца) болки в ставите* | (деца) миалгия* | | | (деца) скованост на крайниците* |
| Нарушения на възпроизводит елната система и гърдата | | | (деца и възрастни) гинекомастия | | | |
| Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение | (възрастни) периферен оток* | (деца) реакция на мястото на инжектиране ⁵ | (деца) периферен оток* | | | (възрастни и деца) оток на лицето* (възрастни) реакция на мястото на инжектиране ⁵ |



Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции

| Системо-органен клас | Много чести ($\geq 1/10$) | Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) | Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) | Редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) | Много редки ($< 1/10000$) | С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) |
|----------------------|-----------------------------|------------------------------------|--|--|-----------------------------|--|
| Изследвания | | | | | | (възрастни и деца) понижени нива на кортизол в кръвта [‡] |

*Най-общо тези нежелани реакции са леки до умерени, появяват се през първите месеци от лечението и отминават спонтанно или с намаляване на дозата. Честотата на тези нежелани реакции е свързана с приложената доза, възрастта на пациентите и вероятно е обратнопропорционална на възрастта на пациентите при възникването на дефицит на растежен хормон.

** НЛР, идентифицирана в постмаркетинговата употреба.

§ Съобщава се за временна реакция на мястото на инжектиране при деца.

‡ Клиничното значение е неизвестно.

† Съобщавани при деца с дефицит на растежен хормон, лекувани със соматропин, но честотата изглежда е близка до тази при деца без дефицит на растежен хормон.

Понижени серумни нива на кортизол

Има данни, че соматропин намалява серумните нива на кортизол, вероятно като засяга транспортните протеини или чрез повишаване на чернодробния клирънс. Клиничното значение на тези резултати е ограничено. Независимо от това, кортикостероидната заместителна терапия следва да се оптимизира преди да се започне лечение с Генотропин.

Синдром на Prader-Willi

При постмаркетинговия опит са съобщавани редки случаи на внезапна смърт при пациенти със синдрома на Prader-Willi, лекувани със соматропин, въпреки че не е доказана причинно-следствена връзка.

Левкемия

Докладвани са случаи на левкемия при деца с дефицит на растежен хормон, някои от които са били лекувани със соматропин и включени в данните от постмаркетинговия опит. Няма данни за повишен риск от левкемия без предразполагащи фактори като лъчетерапия на мозъка или главата.

Епифизарно приплъзване на главичката на бедрената кост и болест на Пертес

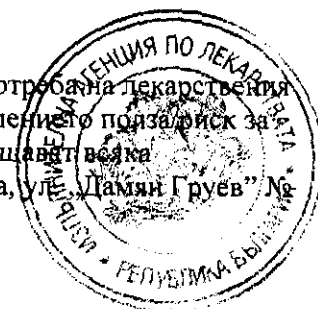
Епифизарно приплъзване на главичката на бедрената кост и болест на Пертес са съобщавани при деца, лекувани с растежен хормон. Епифизарно приплъзване на главичката на бедрената кост се наблюдава по-често в случай на ендокринни нарушения, а болестта на Пертес е по-често срещана в случай на нисък ръст. Не е известно дали тези две патологии са по-чести или не при лечение със соматропин. Тяхната диагноза трябва да се има предвид при дете с дискомфорт или болка в бедрото или коляното.

Други нежелани лекарствени реакции

Други нежелани лекарствени реакции могат да се считат за клас-ефекти на соматропин, като възможна хипергликемия, причинена от намалена чувствителност към инсулин, понижени нива на свободен тироксин и доброкачествено повишаване на вътречерепното налягане.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употребата на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел. +359 2 8903 417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

Симптоми

Острото предозиране първоначално може да доведе до хипогликемия, а впоследствие до хипергликемия.

При продължително предозиране е възможна появата на белези и симптоми, които съответстват на известните ефекти при свръхпродукция на растежен хормон.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хормони на предния дял на хипофизата и аналози, АТС код: H01A C01

Соматропин е мощен метаболитен хормон от значение за метаболизма на мазнините, въглехидратите и протеините. Соматропин стимулира увеличаването на ръста и ускоряването на растежната скорост при деца с ендегенен дефицит на растежен хормон. При възрастни, както и при деца, соматропин поддържа нормалния телесен състав, чрез увеличаване на задържането на азот и стимулиране на растежа на скелетните мускули, и чрез мобилизиране на мастните депа. Висцералните мастни тъкани са изключително чувствителни на соматропин. В допълнение на ускорената липолиза соматропин намалява абсорбцията на триглицериди в мастните депа на тялото. Соматропин повишава серумната концентрация на IGF-I и IGFБP3. Установени са също и следните ефекти:

Липиден метаболизъм

Соматропин индуцира LDL холестеролните рецептори в черния дроб и влияе на концентрацията на серумни липиди и липопротеини. Най-общо, прилагането на соматропин при пациенти с дефицит на растежен хормон причинява намаляване на серумния LDL и на аполипопротеин В. Може да се наблюдава също намаляване на серумното ниво на общия холестерол.

Въглехидратен метаболизъм

Соматропин повишава нивото на инсулин, но нивото на кръвната захар на гладно обикновено остава непроменено. При деца с хипофункция на хипофизата може да се наблюдава хипогликемия на гладно. Соматропин подобрява това състояние.

Метаболизъм на вода и минерали

Дефицитът на растежен хормон е свързан с намален плазмен и извънклетъчен обем. И двата бързо се увеличават след лечение със соматропин. Соматропин увеличава задържането на натрий, калий и фосфор.

Костен метаболизъм

Соматропин стимулира костния метаболизъм. Продължителното прилагане на соматропин при пациенти с остеопения, страдащи от дефицит на растежен хормон, води до увеличаване на минералното съдържание в костите и плътността на носещите части.

Издръжливост при физическо натоварване

Продължителното лечение със соматропин подобрява мускулната сила и възможностите за физическо натоварване. Соматропин увеличава също сърдечния индекс, въпреки че механизъмът е все още неизяснен. Намаляването на периферната съдова резистентност може да оптимизира този ефект.



В клиничните проучвания при деца, родени ниски за гестационната си възраст, са използвани дози от 0,033 и 0,067 mg/kg телесно тегло на ден до достигане на крайния ръст. При 56 пациента, които са били лекувани непрекъснато и са достигнали (почти достигнали) крайния ръст, средната промяна от ръста в началото на лечението е била +1,90 SDS (0,033 mg/kg телесно тегло на ден) и +2,19 SDS (0,067 mg/kg телесно тегло на ден). Литературните данни при нелекувани деца, родени ниски за гестационната си възраст, без ранно спонтанно наваксване, предполагат късен растеж от 0,5 SDS.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бионаличността при подкожно прилагане на соматропин е приблизително 80% както при здрави индивиди, така и при пациенти с дефицит на растежен хормон. Подкожна доза соматропин от 0,035 mg/kg дава максимална плазмена концентрация (C_{max}) между 13 и 35 ng/ml и t_{max} след 3-6 часа, съответно.

Елиминиране

Средният терминален полуживот на соматропин след интравенозно прилагане при възрастни с дефицит на растежен хормон е около 0,4 часа. Времето на полуживот се увеличава до 2-3 часа след подкожно прилагане. Наблюдаваната разлика вероятно се дължи на бавната абсорбция от място на инжектиране след подкожно прилагане.

Специфични групи пациенти

Абсолютната бионаличност след подкожно прилагане на соматропин се оказва подобна при мъже и жени.

Данните за фармакокинетиката на соматропин при пациенти в много напреднала възраст и при деца, пациенти от различни раси и пациенти с бъбречна, чернодробна или сърдечна недостатъчност не са налични или са непълни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са наблюдавани клинично значими ефекти при изследвания за обща токсичност, локална поносимост и репродуктивна токсичност.

Проучванията за генотоксичност *in vitro* и *in vivo* по отношение на генетични мутации и индукция на хромозомни нарушения са отрицателни.

Повишена хромозомна чупливост е наблюдавана при *in vitro* изследване на лимфоцитите на пациенти, лекувани продължително със соматропин и след добавяне на блеомицин (радиомиметично лекарство). Клиничното значение на този резултат е неясно.

Друго изследване не е показало увеличение на честотата на хромозомните аномалии в лимфоцитите на пациенти, лекувани продължително със соматропин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

| <u>Генотропин 5,3 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор</u> | |
|--|------------|
| глицин | 2,0 mg/ml |
| манитол | 41,0 mg/ml |
| безводен натриев дихидроген фосфат | 0,29 mg/ml |
| безводен динатриев фосфат | 0,28 mg/ml |
| M-крезол | 3,0 mg/ml |



вода за инжекции q.s. ad 1 ml

Генотропин 12 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

| | |
|------------------------------------|--------------|
| глицин | 2,0 mg/ml |
| манитол | 40,0 mg/ml |
| безводен натриев дихидроген фосфат | 0,41 mg/ml |
| безводен динатриев фосфат | 0,40 mg/ml |
| M-кресол | 3,0 mg/ml |
| вода за инжекции | q.s. ad 1 ml |

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти и може да се разтваря само с придружаващия го разтворител.

6.3 Срок на годност

Срок на годност преди разтваряне

3 години

Срок на годност след разтваряне

Химическата и физическата стабилност на разтвора преди употреба са демонстрирани за 4 седмици при температура от 2°C до 8°C. От микробиологична гледна точка, веднъж разтворен, лекарственият продукт може да се съхранява до 4 седмици при температура от 2°C до 8°C. Всички други условия на съхранение са отговорност на потребителя.

Генотропин е чувствителен към светлина.

6.4 Специални условия на съхранение

Преди разтваряне

Да се съхранява при температура от 2°C до 8°C или до 1 месец на или под 25°C. Да се съхранява във вторичната опаковка, за да се предпази от светлина.

След разтваряне

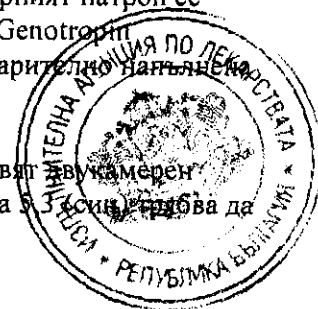
Да се съхранява при температура от 2°C до 8°C. Да не се замразява. Да се съхранява във вторичната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Праха и 1,15 ml разтворител в двукамерен стъклен патрон (тип I стъкло), разделени от гумена клапа (бромобутил). Патронът е запечатан в единия край с гумен диск (бромобутил) и алуминиева капачка, а в другия край с гумен диск (бромобутил). Двукамерният патрон се предоставя за употреба с инжекционна система за многократна употреба Genotropin Rep/Генотропин писалка, или е поставен в еднократна многодозова предварително запечатана писалка GoQuick.

Генотропин писалки са кодирани по цвят и се използват със съответния цвят двукамерен патрон Генотропин, за да се достави правилната доза. Генотропин писалка 5.3 си трябва да



бъде използвана с патрон Генотропин 5,3 mg (син). Генотропин писалка 12 (лилава) трябва да бъде използвана с патрон Генотропин 12 mg (лилав).

Предварително напълнената писалка GoQuick от 5,3 mg е със син надпис.

Предварително напълнената писалка GoQuick от 12 mg е с лилав надпис.

Двукамерен патрон с гумена тапа и алуминиево капаче с гумен диск, x 1 в опаковка.

Предварително напълнена писалка GoQuick с двукамерен патрон, x 1 в опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

След поставяне на двукамерния патрон завинтете инжекционната система или писалката GoQuick. Растежният хормон автоматично ще се смеси с разтворителя. Внимателно разтворете праха с бавни въртеливи движения на писалката. Не разклащайте енергично разтвора по време на приготвянето, тъй като това може да денатурира активното вещество. Готовият разтвор е почти безцветен или леко опалесциращ. Готовият за инжектиране разтвор трябва да се провери преди употреба и за задържане на частици и да се използва само чист разтвор.

Когато използвате инжекционната система или предварително напълнена писалка GoQuick, иглата трябва да е поставена преди разтварянето.

Вижте приложените указания към инжекционна система за многократна употреба Генотропин писалка.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Празните предварително напълнени писалки GoQuick не трябва да се пълнят отново, а трябва да се изхвърлят.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PFIZER EUROPE MA BEIG
Boulevard de la Plaine 17,
1050 Bruxelles,
Белгия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9700311
9700312

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 май 1997 г.
Дата на последно подновяване: 26 ноември 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

