

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

GENOTROPIN 5,3 mg prašak i rastvarač za rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu (GoQuick)

GENOTROPIN 12 mg prašak i rastvarač za rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu (GoQuick)

Somatropin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

GENOTROPIN 5,3 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu, sa konzervansom. Jedan uložak sadrži 5,3 mg somatropina*. Nakon otapanja, koncentracija somatropina je 5,3 mg/ml.

GENOTROPIN 12 mg, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu, sa konzervansom. Jedan uložak sadrži 12 mg somatropina*. Nakon otapanja, koncentracija somatropina je 12 mg/ml

* proizveden tehnologijom rekombinantne DNK u soju *Escherichia coli*

Za cjelovitu listu pomoćnih supstanci pogledati odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu.

U dvodijelnom ulošku u prednjem odjeljku se nalazi bijeli prašak, a bistra otopina se nalazi u stražnjem odjeljku.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Djeca

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

Poremećaji u rastu [trenutna visina (SDS) < -2,5 i roditelju prilagođena visina SDS < -1] kod niske djece koja su rođena mala za gestacijsku dob (NGD) sa porođajnom masom i/ili dužinom manjom od - 2 SD, koja nisu uspjela nadoknaditi zaostajanje u rastu [brzina rasta (HV) SDS <0 u protekloj godini] do uzrasta od 4 godine ili kasnije.

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

Odrasle osobe

Nadomjesna terapija kod odraslih osoba sa značajnim nedostatkom hormona rasta.

Početak bolesti u odrasloj dobi: Pacijenti sa značajnim nedostatkom hormona rasta povezanim sa nedostatkom nekoliko hormona koji je definisan hipotalmičkom ili hipofiznom patologijom i barem jednim nedostatkom hormona hipofize, a da to nije prolaktin. Ti pacijenti trebali bi se podvrgnuti odgovarajućem dinamičkom testu kako bi se dijagnostifikovao ili isključio nedostatak hormona rasta.

Početak bolesti u djetinjstvu: Pacijenti sa nedostatkom hormona rasta koji je nastupio u djetinjstvu kao posljedica kongenitalnih, genetskih, stečenih ili idiopatskih uzroka. Takvim pacijentima potrebno je

nakon prestanka longitudinalnog rasta odrediti sekretorni kapacitet hormona rasta. Kod pacijenata kod kojih postoji velika vjerovatnoća trajnog nedostatka hormona rasta, kao što je kongenitalni uzrok ili sekundarni nedostatak hormona rasta zbog hipofizne/hipotalamičke bolesti ili inzulta, koji imaju koncentracije inzulinu sličnog faktora rasta-I (IGF-I) SDS < -2 tokom liječenja kroz najmanje 4 sedmice može se smatrati dovoljnim dokazom velikog nedostatka hormona rasta.

Ostalim pacijentima neophodno 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.

Injekciju treba dati supkutano i mijenjati mjesto ubrizgavanja kako bi se izbjegla atrofija masnog tkiva.

Poremećaj u rastu zbog nedovoljne sekrecije hormona rasta kod djece: Uopšteno, preporučena doza je 0,025 - 0,035 mg/kg tjelesne mase na dan ili 0,7 - 1,0 mg/m² tjelesne površine na dan. Korištene su i veće doze.

Kod pacijenata sa 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 maksimalne koštane mase koja se definiše kao T skor > -1 (tj. standardizovano na prosječnu maksimalnu koštanu masu kod odraslih koja se mjeri metodom apsorpcijometrije dvostruke doze X zraka, uzevši u obzir pol i etničko porijeklo) koji predstavlja jedan od ciljeva liječenja tokom prelaznog perioda. Za smjernice o doziranju, pročitajte dio namijenjen odraslim pacijentima, u nastavku.

Prader-Willijev sindrom (PWS), za poboljšanje rasta i tjelesne građe kod djece: Uopšteno, preporučena doza je 0,035 mg/kg tjelesne mase na dan ili 1,0 mg/m² površine tijela na dan. Ne smije se prekoračiti dnevna doza od 2,7 mg. Liječenje se ne smije primjenjivati kod djece sa brzinom rasta manjom od 1 cm na godinu i u periodu zatvaranja epifiza.

Poremećaj u rastu uzrokovan Turnerovim sindromom: Preporučena doza je 0,045 - 0,050 mg/kg tjelesne mase na dan ili 1,4 mg/m² površine tijela na dan.

Poremećaj u rastu kod pacijenata sa hroničnom renalnom insuficijencijom: Preporučuje se primjena doza od 0,045 - 0,050 mg/kg tjelesne mase na dan (1,4 mg/m² tjelesne površine na dan). Veće doze mogu biti potrebne ukoliko je brzina rasta isuviše mala. Korekcija doze može biti potrebna nakon šest mjeseci liječenja.

Poremećaj u rastu kod niske djece koja su rođena premala za gestacijsku dob:

Preporučuje se doza od 0,035 mg/kg tjelesne mase 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 je >14 godina (djevojčice) ili > 16 godina (dječaci), što odgovara dobi zatvaranja epifiznih ploča rasta.

Preporučene doze za pedijatrijsku populaciju		
Indikacija	mg/kg tjelesne mase dnevna doza	mg/m ² površine tijela dnevna doza
Nedostatak hormona rasta kod djece	0,025 - 0,035	0,7 - 1,0
Prader-Willijev sindrom kod djece	0,035	1,0
Turnerov sindrom	0,045 - 0,050	1,4
Hronična renalna insuficijencija	0,045 - 0,050	1,4
Djeca rođena mala za gestacijsku dob	0,035	1,0

Nedostatak hormona rasta kod odraslih pacijenata: Kod pacijenata koji nastavljaju terapiju hormonom rasta nakon nedostatka hormona rasta koji je nastupio u djetinjstvu, preporučena doza za ponovni početak iznosi od 0,2 - 0,5 mg na dan. Dozu je potrebno postepeno povećati ili snižavati u skladu sa individualnim potrebama pacijenata što je određeno koncentracijom IGF-I.

Kod pacijenata kod kojih je nedostatak hormona rasta nastao u odrasloj dobi, terapiju treba započeti se niskom početnom dozom od 0,15 - 0,3 mg na dan. Dozu je potrebno postepeno povećati u skladu sa individualnim potrebama pacijenata što je određeno koncentracijom IGF-I.

U oba slučaja, cilj liječenja bi trebalo da bude dostizanje koncentracije IGF-I u okviru 2 SDS, u odnosu na srednju vrijednost korigovanu za godine starosti. Pacijenti sa normalnim koncentracijama IGF-I na početku liječenja trebali bi primati hormon rasta do dostizanja gornje granice normalnog nivoa IGF-I, koji ne prelazi 2 SDS. Klinički odgovor i nuspojave također mogu poslužiti kao mjerilo za titraciju doze. Uočeno je da postoje pacijenti sa nedostatkom hormona rasta kod kojih se nivo IGF-I ne normalizuje uprkos dobrom kliničkom odgovoru te ne zahtijevaju povećanje doze. Doza održavanja rijetko prelazi 1,0 mg na dan. Ženama će možda biti potrebne veće doze nego muškarcima, dok se kod muškaraca vremenom povećava osjetljivost na IGF-I. To znači da postoji rizik da žene, posebno one koje uzimaju supstitucionu terapiju oralnim estrogenima, budu subdozirane dok kod muškaraca postoji rizik od predoziranja. Zbog toga, kontrolu primjene adekvatne doze hormona rasta, treba kontrolisati na svakih 6 mjeseci. S obzirom na to da se normalna fiziološka produkcija hormona rasta smanjuje sa godinama, možda će biti potrebno smanjiti dozu. Kod pacijenata starijih od 60 godina, liječenje bi trebalo započeti dozom od 0,1 - 0,2 mg na dan te se može postepeno povećati u skladu sa individualnim potrebama pacijenta. Potrebno je primijeniti najnižu efektivnu dozu. Doza održavanja kod ovih pacijenata rijetko prelazi 0,5 mg na dan.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Somatropin se ne smije koristiti ukoliko postoji bilo kakav dokaz tumorske aktivnosti. Intrakranijalni tumori moraju biti inaktivni i antitumorska terapija mora biti završena prije započinjanja liječenja hormonom rasta. Liječenje treba prekinuti ako postoje pokazatelji rasta tumora.

GENOTROPIN se ne smije koristiti za povećanje rasta kod djece sa zatvorenim epifizama.

Pacijenti sa akutnom kritičnom bolešću kod kojih su se pojavile komplikacije nakon operacije na otvorenom srcu, operacije abdomena, višestrukih zadesnih trauma, akutnog zatajavanja respiratornog sistema ili sličnih stanja, ne bi trebali uzimati GENOTROPIN (za pacijente koji su na zamjenskoj terapiji, vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere predostrožnosti prilikom upotrebe

Kako bi se poboljšala sjedljivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

Dijagnozu i terapiju lijekom GENOTROPIN smije započeti i pratiti samo ljekar koji je edukovan i iskusan u dijagnosticiranju i vođenju pacijenata sa indikacijom za koju se lijek primjenjuje.

Miozitis je vrlo rijedak štetni događaj koji može biti povezan sa konzervansom metakrezolom. U slučaju mijalgije ili neočekivano jakog bola na mjestu primjene injekcije, trebalo bi uzeti u obzir pojavu miozitisa, a u slučaju potvrde ove dijagnoze trebalo bi primijeniti formulaciju lijeka GENOTROPIN bez metakrezola.

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

Osjetljivost na inzulin

Somatropin može smanjiti osjetljivost na inzulin. Prilagođavanje doze inzulina može biti potrebno kod pacijenata sa dijabetes melitusom, nakon uvođenja terapije somatropinom. Za vrijeme liječenja somatropinom, treba pažljivo nadzirati pacijente sa dijabetesom, intolerancijom glukoze ili dodatnim faktorima rizika za dijabetes.

Funkcija štitne žlijezde

Hormon rasta pojačava ekstratireoidnu konverziju T4 u T3, što može rezultirati smanjenjem koncentracije T4 i povećanjem koncentracije T3 u serumu. S obzirom na to da se nivo hormona štitne žlijezde na periferiji zadržava u opsegu referentnih vrijednosti kod većine zdravih ispitanika, teorijski, može doći do razvoja hipotiroidizma kod pacijenata sa subkliničkim hipotiroidizmom. Stoga je potrebno pratiti funkciju štitne žlijezde kod svih pacijenata. Kod pacijenata sa hipopituitarizmom na standardnoj nadomjesnoj terapiji, treba pažljivo pratiti potencijalni učinak terapije hormonom rasta na funkciju štitne žlijezde.

Hipoadrenalizam

Uvođenjem terapije somatropinom može dovesti do inhibicije 11 β HSD-1 i smanjenim koncentracijama kortizola u serumu. Kod pacijenata liječenih somatropinom, prethodno nedijagnostificirani centralni (sekundarni) hipoadrenalizam se može otkriti i može biti potrebna nadomjesna terapija glukokortikoidima. Pored toga, kod pacijenata koji su liječeni nadomjesnom terapijom glukokortikoida zbog prethodno dijagnostificiranog hipoadrenalizma može biti potrebno povećanje doze održavanja ili doze u stresnim situacijama, nakon uvođenja somatropina u terapiju (vidjeti dio 4.5).

Upotreba sa peroralnom estrogenskom terapijom

Ako žena koja uzima somatropin započne peroralnu estrogensku terapiju, možda će biti potrebno povećati dozu lijeka somatropina kako bi se nivoi IGF-1 u serumu održali u normalnom rasponu koji odgovara uzrastu. Nasuprot tome, ako žena koja uzima somatropin prekine peroralnu estrogensku terapiju, možda će biti potrebno smanjiti dozu somatropina kako bi se izbjegao višak hormona rasta i / ili nastanak nuspojava (vidjeti dio 4.5).

Kod sekundarnog nedostatka hormona rasta, koji je posljedica liječenja malignih bolesti, preporučuje se da se obrati pažnja na znakove relapsa maligne bolesti. Kod osoba koje su preboljele karcinom u djetinjstvu, zabilježen je povećani rizik od pojave sekundarne neoplazme kod pacijenata liječenih somatropinom nakon pojave prve neoplazme. Intrakranijalni tumori, posebno meningiomi su bili najčešće sekundarne neoplazme, kod pacijenata koji su liječeni zračenjem glave zbog prve neoplazme.

Kod pacijenata sa endokrinim poremećajima, uključujući nedostatak hormona rasta, češće se mogu pojaviti „klizeće“ epifize u predjelu kuka nego u zdravoj populaciji. Djeca sa otežanim (šepavim) hodom trebalo bi da budu klinički pregledana za vrijeme liječenja somatropinom.

Benigna intrakranijalna hipertenzija

U slučaju pojave jake glavobolje ili glavobolje koja se ponavlja, poremećaja vida, mučnine i/ili povraćanja, preporučuje se fundoskopija u cilju dijagnostifikovanja papiloedema. Ukoliko se potvrdi postojanje papiloedeme, trebalo bi uzeti u obzir postavljanje dijagnoze benigne intrakranijalne hipertenzije, i ako je potrebno, liječenje hormonom rasta trebalo bi prekinuti. Za sada nema dovoljno podataka za davanje specifičnih savjeta za nastavak liječenja hormonom rasta kod pacijenata kod kojih se intrakranijalna hipertenzija povukla. U slučaju da se ponovo započinje liječenje sa hormonom rasta, potrebno je pažljivo praćenje simptoma intrakranijalne hipertenzije.

Leukemija

Leukemija je prijavljena kod malog broja pacijenata sa nedostatkom hormona rasta, od kojeg su neki bili liječeni somatropinom. Međutim, nema dokaza da se incidencija leukemije povećava kod pacijenata koji primaju hormon rasta bez predisponirajućih faktora rizika.

Antitijela

Kao i kod drugih lijekova koji sadrže somatropin, mali postotak pacijenata može razviti antitijela na GENOTROPIN. GENOTROPIN je prouzrokovao stvaranje antitijela kod približno 1% pacijenata. Kapacitet vezivanja ovih antitijela je nizak te nema uticaja na stopu rasta. Određivanje antitijela na somatropin treba provesti kod svakog pacijenta sa izostankom kliničkog odgovora bez objašnjivog uzroka.

Stariji pacijenti

Nema dovoljno podataka o liječenju osoba starijih od 80 godina. Stariji pacijenti mogu biti osjetljiviji na djelovanje lijeka GENOTROPIN te mogu biti skloniji nastanku nuspojava.

Akutna kritična bolest

U dva placebo kontrolisana ispitivanja koja su obuhvatala 522 kritično bolesna odrasla pacijenta koji su imali komplikacije nakon operacije na otvorenom srcu, operaciju abdomena, višestruke zadesne povrede ili akutno respiratorno zatajenje, posmatrana su djelovanja GENOTROPINA na oporavak. Smrtnost je bila veća kod pacijenata liječenih sa 5,3 ili 8 mg GENOTROPINA na dan u odnosu na pacijente koji su primali placebo, što je iznosilo 42% prema 19%. Na temelju tih informacija, navedene grupe pacijenata ne bi trebalo liječiti lijekom GENOTROPIN. Budući da nema dostupnih podataka o o bezbjednosti supstitucione primjene hormona rasta kod akutno kritično oboljelih pacijenata, korist nastavka liječenja u ovoj situaciji bi trebalo procijeniti na osnovu potencijalnih rizika.

Kod svih pacijenata kod kojih nastupi neka druga ili slična akutna kritična bolest, moguća korist primjene lijeka Genotropin mora da bude procijenjena na osnovu potencijalnih rizika.

Pankreatitis

Iako je rijedak, pankreatitis treba uzeti u obzir kod pacijenata liječenih somatropinom, posebno kod djece kod koje se pojavi abdominalni bol.

Prader-Willijev sindrom

Kod pacijenata sa Prader-Willijevim sindromom, liječenje uvijek treba biti u kombinaciji s niskokaloričnom dijetom.

Prijavljeni su fatalni događaji povezani sa primjenom hormona rasta kod pedijatrijskih pacijenata sa Prader-Willijevim sindromom koji su imali jedan ili više sljedećih faktora rizika: izrazita pretilost (bolesnici koji prelaze 200 % mase /visine), amnestički podaci o respiratornim poremećajima ili apneji

u snu, ili pak neidentifikovanoj respiratornoj infekciji. Pacijenti sa jednim ili više navedenih simptoma mogu biti pod povećanim rizikom.

Prije započinjanja liječenja somatropinom kod pacijenata sa Prader-Willijevim sindromom treba procijeniti znakove opstrukcije gornjih respiratornih puteva, apneju u snu ili respiratorne infekcije.

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

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

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

Sve pacijente sa Prader-Willijevim sindromom treba pažljivije posmatrati ako se sumnja na apneju u snu.

Pacijente treba posmatrati s obzirom na znakove respiratorne infekcije, koju treba dijagnostifikovati što je prije moguće i odmah započeti intenzivno liječenje.

Svim pacijentima sa Prader-Willijevim sindromom treba kontrolisati tjelesnu masu prije i za vrijeme liječenja hormonom rasta.

Kod pacijenata sa Prader-Willijevim sindromom česta je skolioza. Ona se može pogoršati kod djece za vrijeme naglog rasta. Za vrijeme liječenja treba pratiti znakove skolioze.

Nema dovoljno podataka o dugotrajnom liječenju odraslih i pacijenata sa Prader-Willijevim sindromom.

Niska porođajna masa za gestacijsku dob

Kod niske djece koja su rođena sa malom tjelesnom masom u odnosu na gestacioni period (NGD), prije početka liječenja treba isključiti ostale medicinske razloge ili liječenja koja bi mogla biti uzrok poremećaja u rastu.

Preporučuje se mjeriti nivo inzulina i glukoze u krvi natašte kod NGD djece prije započinjanja liječenja, a kasnije jednom godišnje. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od dijabetes melitusa (npr. porodična 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.

Preporučuje se mjeriti nivo IGF-I kod NGD djece prije početka liječenja, a kasnije dva puta godišnje. U slučaju da na ponovljenom mjerenju nivo IGF-I pređe +2 SD u poređenju 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 kod NGD pacijenata koji su blizu puberteta. Zbog toga se ne preporučuje započinjanje liječenja blizu nastupanja puberteta. Nema dovoljno podataka o liječenju pacijenata sa Silver-Russellovim sindromom.

Dio visine, postignute liječenjem hormonom rasta niske djece rođene sa NGD, može se izgubiti ako je liječenje prekinuto prije nego što je dostignuta konačna visina.

Hronična insuficijencija bubrega

Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, bubrežna funkcija treba biti ispod 50% od normalne prije početka liječenja. 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 uključuje 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 pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega koji su liječeni lijekom Genotropin.

Udio natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijum po dozi. Pacijente koji su na dijeti s niskim unosom natrijuma treba obavijestiti da je ovaj lijek u suštini „bez natrija“.

4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Istovremena primjena s glukokortikoidima inhibira učinke medicinskih proizvoda za poticanje rasta koji sadrže somatropin. Bolesnicima sa nedostatkom adenokortikotropnog hormona (ACTH) se treba pažljivo prilagoditi nadomjesna terapija glukokortikoidima kako bi se izbjeglo inhibitorno djelovanje na rast. Stoga, treba pažljivo nadzirati rast pacijenata koji primaju glukokortikoide, kako bi se procijenio mogući učinak liječenja glukokortikoidima na rast.

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

Podaci iz studija interakcije provedene kod odraslih osoba sa nedostatkom hormona rasta ukazuju na to da primjena somatropina može povećati klirens jedinjenja za koje se zna da se metabolizuju putem izoenzima citohroma P450. Klirens jedinjenja koja se metabolizuju putem citohroma P450 3A4 (npr. polni hormoni, kortikosteroidi, antikonvulzivi i ciklosporin) može biti posebno pojačan što rezultira niskim nivoom ovih jedinjenja u plazmi. Klinički značaj toga nije poznat.

Za podatke o dijabetes melitusu i poremećajima štitne žlijezde vidjeti dio 4.4.

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

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci iz ispitivanja na životinjama obzirom na učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, okot ili postnatalni razvoj nisu dovoljni (vidjeti dio 5.3). Nema kliničkih podataka o primjeni lijeka Genotropin kod trudnica. Stoga se tokom trudnoće i kod žena fertilne dobi, koje ne koriste kontracepciju, ne preporučuje primjena somatropina.

Dojenje

Nisu provedena klinička ispitivanja sa medicinskim proizvodima koji sadrže somatropin kod dojilja. Nije poznato da li se somatropin izlučuje u majčino mlijeko, ali apsorpcija nepromijenjenog proteina iz probavnog sistema novorođenčeta je izrazito malo vjerovatna. Stoga je potreban oprez pri davanju medicinskih proizvoda koji sadrže somatropin dojiljama.

4.7 Uticaj na sposobnost vožnje i rukovanja mašinama

GENOTROPIN ne utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada s mašinama.

4.8 Neželjeni efekti

Pacijente sa nedostatkom hormona rasta karakteriše deficit ekstracelularnog volumena. Kada se započne sa liječenjem somatropinom, taj deficit se brzo popravlja. Kod odraslih pacijenata česte nuspojave su povezane sa nakupljanjem tečnosti kao što su periferni edem, edem lica, mišićno-koštani rigiditet, artralgija, mialgija i parestezija. Generalno, ove nuspojave su blage do umjerene prirode i pojavljuju se u prvim mjesecima liječenja, a slabe spontano ili nakon smanjenja doze.

Incidencija ovih nuspojava je povezana sa dozom, dobi pacijenta i vjerovatno obrnuto proporcionalno povezana sa dobi pacijenta u trenutku pojave nedostatka hormona rasta. Takve nuspojave su manje česte kod djece.

Genotropin je povećao stvaranje antitijela kod približno 1% pacijenata. Kapacitet vezanja ovih antitijela bio je nizak, a nastanak nije bio povezan sa kliničkim promjenama, vidjeti dio 4.4.

Tabelarni prikaz nuspojava

U tabeli 1 prikazane su nuspojave kod djece i odraslih prijavljene prilikom primjene lijeka za svako od navedenih stanja, razvrstane prema klasifikaciji organskih sistema i učestalosti u sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tabela 1: Tabelarni prikaz nuspojava

Klasifikacija organskih sistema	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 to <1/10)	Manje često (≥1/1,000 to <1/100)	Rijetko (≥1/10,000 to <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10,000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Neoplazme dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine. (uključujući ciste i polipe)			(djeca) leukemija†			
Poremećaji metabolizma i prehrane						(odrasli i djeca) dijabetes melitus tipa 2
Poremećaji nervnog sistema		(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** svrab** urtikarija**			(odrasli) osip** svrab** urtikarija*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	(odrasli) artralgija*	(odrasli) mialgija* (odrasli) mišićno-koštani rigiditet** (djeca) artralgija*	(djeca) mialgija*			(djeca) mišićno-koštani rigiditet*
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke			(odrasli i djeca) ginekomastija			
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	(odrasli) periferni edem*	(djeca) reakcija na mjestu primjene [§]	(djeca) periferni edem*			(odrasli i djeca) edem lica* (odrasli) reakcija na mjestu primjene [§]

Tabela 1: Tabelarni prikaz nuspojava

Klasifikacija organskih sistema	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 to <1/10)	Manje često (≥1/1,000 to <1/100)	Rijetko (≥1/10,000 to <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10,000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Pretrage						(odrasli i djeca) snižen nivo kortizola u krvi†

* Generalno, te su nuspojave uglavnom blage do umjerene, javljaju se tokom prvih mjeseci liječenja i nestaju spontano ili nakon smanjenja doze. Incidencija ovih nuspojava povezana je s primijenjenom dozom, dobi bolesnika i moguće je obrnuto povezano s dobi bolesnika u vrijeme nastanka deficita hormona rasta.

** Nuspojava na lijek (ADR) utvrđena nakon stavljanja lijeka u promet.

§ Zabilježene su prolazne reakcije na mjestu primjene injekcije u djece.

‡ Nije poznata klinička značajnost.

† Zabilježeno u djece s deficitom hormona rasta liječenog somatotropinom, međutim čini se da je incidencija slična onoj u djece bez deficita hormona rasta.

Snižen nivo kortizola u serumu

Prijavljeno je da somatotropin snižava nivo kortizola u serumu, vjerovatno djelovanjem na proteinske nosače ili povećanjem hepatičkog klirensa. Klinički značaj ovih nalaza je ograničen. Ipak, treba optimizirati supstitucionu terapiju kortikosteroidima prije početka liječenja lijekom GENOTROPIN.

Prader-Willijev sindrom

Tokom post-marketinškog praćenja lijeka, prijavljeni su rijetki slučajevi iznenadne smrti kod pacijenata sa Prader-Willijevim sindromom, liječenih somatotropinom, iako nikakva uzročna veza nije uočena.

Leukemija

Prijavljeni su slučajevi leukemije, kod djece sa nedostatkom hormona rasta, od kojih su neki bili liječeni somatotropinom i ti podaci su uključeni u post-marketinško iskustvo. Međutim, ne postoji dokaz o povećanom riziku od pojave leukemije bez predisponirajućih faktora, kao što su zračenje mozga ili glave.

Skliznuće femoralne epifize i Legg-Calvé-Perthesova bolest

Skliznuće femoralne epifize i Legg-Calvé-Perthesova bolest zabilježeni su kod djece koja su liječena hormonom rasta. Skliznuće femoralne epifize javlja se češće kod endokrinih poremećaja dok je Legg-Calvé-Perthesova bolest češća u slučajevima niskog rasta. Međutim, nije poznato jesu li ova dva patološka stanja češća za vrijeme liječenja somatotropinom ili ne. Ove dijagnoze treba uzeti u obzir kod djeteta koje ima nelagodnosti ili bol u kuku ili koljenu.

Ostale nuspojave

Ostale nuspojave mogu se smatrati klasnim efektom somatotropina, kao što su mogućna hiperglikemija prouzrokovana smanjenom osjetljivošću na inzulin, snižen nivo slobodnog tiroksina i benigna intrakranijalna hipertenzija.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Akutno predoziranje može inicijalno da dovede do hipoglikemije a zatim i do hiperglikemije.

Dugotrajno predoziranje može da se ispolji znacima i simptomima koji su jednaki poznatim dejstvima ekscesivnog oslobađanja humanog hormona rasta.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: hormoni prednjeg režnja hipofize i analozi, ATC oznaka: H01A C01

Genotropin je biološki lijek.

Somatropin je snažan metabolički hormon, važan za metabolizam lipida, ugljikohidrata i proteina. Kod djece sa nedovoljno endogenog hormona rasta, somatropin stimuliše linearni rast i povećava stopu rasta. Kod odraslih, kao i kod djece, somatropin održava normalan oblik tijela povećanjem zadržavanja azota i stimulacijom skeletno-mišićnog rasta te mobilizacijom tjelesne masti. Visceralno masno tkivo je posebno osjetljivo na somatropin. Pored toga što poboljšava lipolizu, somatropin smanjuje unos triglicerida u zalihe tjelesne masti. Somatropin povećava koncentracije IGF-I (inzulinu sličan faktor rasta I) i IGFBP-3 (inzulinu sličan faktor rasta, protein vezanja 3) u serumu. Pored toga, pokazao je i sljedeće djelovanje:

- Metabolizam lipida: somatropin inducira jetrene receptore LDL holesterola i utiče na profil serumskih lipida i lipoproteina. Generalno, primjena somatropina kod pacijenata sa nedostatkom hormona rasta rezultira smanjenjem LDL-a i apolipoproteina B u serumu. Također je primijećeno i smanjenje ukupnog holesterola u serumu.
- Metabolizam ugljenih hidrata: somatropin povećava sekreciju inzulina, ali se koncentracija glukoze u krvi, mjerena natašte, često ne mijenja. Kod djece sa hipopituitarizmom može se pojaviti hipoglikemija natašte. Ona nestaje poslije primjene somatropina.
- 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 stimuliše ukupan promet materija u kostima skeleta. Dugotrajna primjena somatropina kod pacijenata sa nedostatkom hormona rasta i osteopenijom dovodi do povećanja sadržaja minerala u kostima i gustine kostiju na mjestima najvećeg opterećenja tjelesnom masom.
- Kapacitet fizičke aktivnosti: poslije dugotrajne primjene somatropina, povećava se mišićna snaga i kapacitet za fizičku aktivnost. Somatropin također povećava udarni volumen srca ali mehanizam ovog dejstva tek treba razjasniti. Ovom efektu vjerovatno može doprinijeti i smanjenje periferne vaskularne rezistencije.

U kliničkim ispitivanjima kod djece rođene sa malom tjelesnom masom u odnosu na gestacioni period (NGD), primjenjivane su doze od 0,033 i 0,067 mg/kg tjelesne mase na dan za liječenje do postizanja konačne tjelesne visine. Kod 56 pacijenata koji su kontinuirano primali lijek i koji su (skoro) dostigli konačnu tjelesnu visinu, prosječno odstupanje od izmjerene tjelesne visine na početku terapije je iznosilo je +1,90 SDS (0,033 mg/kg tjelesne mase na dan) i +2,19 SDS (0,067 mg/kg tjelesne mase na dan). Podaci iz literature o neliječenoj djeci rođenoj sa malom tjelesnom masom u odnosu na gestacioni period (NGD) kod koje nije zabilježen rani ili spontani ubrzani rast u cilju dostizanja normalne visine, ukazuju na kasni rast od 0,5 SDS.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bioraspoloživost somatropina primijenjenog supkutano iznosi oko 80% kako kod zdravih ispitanika tako i kod pacijenata sa nedostatkom hormona rasta. Supkutano primijenjena doza somatropina od 0,035 mg/kg rezultira vrijednostima C_{max} u rasponu od 13 - 35 ng/ml i t_{max} u rasponu od 3 - 6 sati.

Eliminacija

Prosječno poluvrijeme eliminacije somatropina nakon intravenske primjene kod odraslih osoba sa nedostatkom hormona iznosi oko 0,4 sata. Međutim, nakon subkutane primjene, poluvrijeme eliminacije bilo je od 2 - 3 sata. Navedena razlika u odnosu na subkutanu primjenu je vjerovatno posljedica spore resorpcije sa mjesta primjene supkutane injekcije.

Posebne populacije

Izgleda da je apsolutna biološka raspoloživost subkutano primijenjenog somatropina slična kod muškaraca i žena.

Podaci o farmakokinetici somatropina u gerijatrijskoj i pedijatrijskoj populaciji, kao i kod pripadnika različitih rasa i pacijenata sa renalnom, hepatičkom ili srčanom insuficijencijom ili nedostaju ili nisu kompletni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima opšte toksičnosti, lokalne podnošljivosti i reproduktivne toksičnosti nisu primijećeni klinički relevantni učinci.

In vitro i *in vivo* ispitivanja genetske toksičnosti koje su se odnosile na genske mutacije i indukciju aberacije hromozoma, bila su negativna.

Povećana fragilnost hromozoma primijećena je u jednom *in vitro* ispitivanju na limfocitima izolovanim od pacijenata na dugotrajnom liječenju somatropinom i dodatnom primjenom radiomimetičkog lijeka bleomicina. Klinički značaj ovog nalaza nije jasan.

U drugom ispitivanju nije pronađeno povećanje abnormalnosti hromozoma u limfocitima pacijenata koji su primali dugotrajnu terapiju somatropina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Prašak: Prednji odjeljak	Rastvarač: Stražnji odjeljak
--------------------------	------------------------------

Glicin (E640), dihidrogenfosfat, bezvodni (E339), Dinatrijev fosfat, bezvodni (E339), Manitol (E421)	natrijum (E339), Manitol (E421)	Voda za injekcije, Metakrezol, Manitol (E421)
---	------------------------------------	--

6.2 Nekompatibilnosti

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

6.3 Rok trajanja

3 godine

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

Sa mikrobiološke tačke gledišta, poslije rekonstitucije/rastvaranja lijek se može čuvati do 28 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Drugačiji uslovi i vrijeme čuvanja lijeka su odgovornost korisnika.

6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju lijeka

Prije rekonstitucije lijeka

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C), a dozvoljeno je i čuvanje na temperaturi do 25°C najduže do mjesec dana. U cilju zaštite od svjetlosti, lijek čuvati u spoljašnjem pakovanju.

Poslije rekonstitucije lijeka

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati. U cilju zaštite od svjetlosti, lijek čuvati u spoljašnjem pakovanju. Za uslove čuvanja lijeka nakon rekonstitucije lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Prašak i 1 ml rastvarača u dvodijelnom staklenom ulošku (staklo tipa I) odvojenom gumenim (brombutilnim) klipom. Uložak je na jednom kraju zatvoren gumenim (brombutilnim) diskom i aluminijskom kapičicom, a na drugom kraju gumenim (brombutilnim) čepom. Stakleni višedozni uložak sa dva odjeljka se nalazi u višedoznom napunjenom penu GoQuick koji se baca nakon što se lijek potroši.

Genotropin 5,3 mg napunjeni injekcioni pen (GoQuick) je obilježen plavom bojom i sadrži uložak plave boje.

Pakovanje: napunjeni injekcioni pen, 1 x 5,3 mg

Genotropin 12 mg napunjeni injekcioni pen (GoQuick) je obilježen ljubičastom bojom i sadrži uložak ljubičaste boje.

Pakovanje: napunjeni injekcioni pen, 1 x 12 mg

6.6 Posebne mjere pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Prašak se smije rastvoriti samo sa priloženim rastvaračem.

Dvodijelni uložak: Rastvor za injekciju se priprema tako što se zavrtanjem dijelova napunjenog injekcionog pena GoQuick pomiješaju rastvarač i prašak unutar dvodijelnog uložka. Prašak pažljivo rastvorite laganim pokretima naprijed-nazad. Ne smije se snažno mučkati jer to može uzrokovati denaturaciju aktivne supstance. Rekonstituisani rastvor je bistar do blago opalescentan, skoro

bezbojan rastvor. Prije upotrebe, pripremljeni rastvor za injekciju treba vizuelno pregledati, a može se koristiti samo bistar rastvor bez vidljivih čestica.

Detaljno uputstvo za pripremu i primjenu rekonstituisanog lijeka Genotropin, dato je u dijelu 3 „Primjena Genotropin-a“ u Uputstvu za pacijenta koje se nalazi u pakovanju.

Pri upotrebi Genotropin GoQuick napunjenog injekcionog pena iglu treba namjestiti prije rastvaranja.

Uputstvo za rukovanje neupotrijebljenim lijekom: Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se odložiti u skladu sa lokalnim propisima. Ispražnjen Genotropin GoQuick napunjeni injekcion pen se ne smije ponovo puniti nego ga je potrebno odbaciti u skladu sa propisima.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja (ZU/Rp).

7. Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište)

Pfizer Inc
66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192, SAD

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja gotovog lijeka u promet)

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12, Puurs-Sint-Amands, 2870, Belgija

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

PFIZER BH d.o.o
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. Broj i datum rješenja o dozvoli za stavljanje gotovog lijeka u promet

Genotropin, 1 x 5,3 mg/1 ml, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu (GoQuick): 04-07.3-2-9241/22 od 20.02.2024. godine

Genotropin, 1 x 12 mg/1 ml, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu (GoQuick): 04-07.3-2-9242/22 od 20.02.2024. godine

9. Datum zadnje revizije teksta sažetka

20.11.2024.godine