

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

GENOTROPIN®/ГЕНОТРОПИН 5,3 mg прашок и растворувач за раствор за инјектирање
GENOTROPIN®/ГЕНОТРОПИН 12 mg прашок и растворувач за раствор за инјектирање
GENOTROPIN®/ГЕНОТРОПИН 5,3 mg прашок и растворувач за раствор за инјектирање во
наполнето инјекциско пенкало
GENOTROPIN®/ГЕНОТРОПИН 12 mg прашок и растворувач за раствор за инјектирање во наполнето
инјекциско пенкало

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

ГЕНОТРОПИН 5,3 mg прашок и растворувач за раствор за инјектирање, со конзерванс. Еден патрон
содржи 5,3 mg соматропин*. По реконституцијата, концентрацијата на соматропин е 5,3 mg/ml.
ГЕНОТРОПИН 12 mg прашок и растворувач за раствор за инјектирање, со конзерванс. Еден патрон
содржи 12 mg соматропин*. По реконституцијата, концентрацијата на соматропин е 12 mg/ml.

* Произведено во клетки на *Escherichia coli* со технологија на рекомбинантна ДНК.

Целосната листа на ексципиенти видете ја во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок и растворувач за раствор за инјектирање. Во двокоморниот патрон има бел прашок во
предната комора и бистар раствор во задната комора.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Кај деца

При нарушување на растот поради недоволна секреција на хормонот за раст (недостиг на хормонот
за раст, GHD) или при нарушување на растот поврзан со Turner-овиот синдром или со хроничната
бубрежна инсуфициенција.

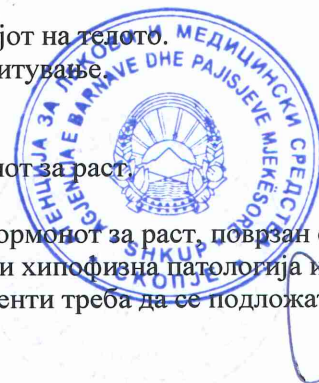
При нарушување на растот [моментален резултат на стандардна девијација на висината (SDS) < - 2,5
и висина во однос на висината на родителите SDS < - 1] кај ниски деца, родени мали за гестациската
возраст (SGA - small for gestational age), со мала родилна тежина и/или со должина под - 2 SD, кои не
успеале да го надоместат растот (брзина на растење во висина (HV) SDS < 0 во тек на последната
година) до 4-тата година од возраста или подоцна.

При синдромот Prader-Willi (PWS), за подобрување на растот и на развојот на телото.
Дијагнозата на PWS треба да биде потврдена со соодветно генетско испитување.

Кај возрасни

Како дополнителна терапија кај возрасни со изразен недостиг на хормонот за раст.

Почеток на терапијата кај возрасни: Пациенти со тежок недостиг на хормонот за раст, поврзан со
недостиг на повеќе хормони како резултат на позната хипоталамусна или хипофизна патологија и
недостиг на барем еден хипофизен хормон, освен пролактин. Овие пациенти треба да се подложат на



соодветен динамички тест, со цел да се дијагностицира или да се исклучи недостигот на хормонот за раст.

Почеток на терапијата во детството: Пациенти кои имале недостиг на хормонот за раст во детството, како резултат на конгенитални, генетски, стекнати или идиопатски причини.

Пациентите со недостиг на хормонот за раст во детството треба повторно да се проценат за секреторниот капацитет на хормонот за раст по завршувањето на лонгитудиналниот раст. Кај пациенти со висока веројатност за перзистентен недостиг на хормонот за раст, т.е. конгенитална причина или секундарен недостиг на хормонот за раст поради болест на хипофизата/хипоталамусот или поради инсулт, фактор на раст сличен на инсулинот (IGF-I) SDS < -2 при прекинат третман со хормонот за раст во период од најмалку 4 недели, треба да се смета за доволен доказ за длабока GHD.

Кај сите други пациенти ќе биде потребна анализа на IGF-I и еден стимулациски тест за хормонот за раст.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Распоредот за дозирање и за примање на лекот треба да биде индивидуален.

Инјекцијата се дава супкутано, а местото на инјектирање треба да се менува за да се спречи липоатрофија.

Нарушување на растот кај децата поради недоволна секреција на хормонот за раст:
Препорачани дози се од 0,025 до 0,035 mg/kg телесна тежина дневно или 0,7–1 mg/m² телесна површина дневно. Биле употребувани и повисоки дози.

Кога почетокот на GHD од детството продолжува и во адолесценцијата, лекувањето треба да продолжи за да се постигне целосен соматски развој (на пр. телесна градба, коскена маса). При мониторирање, остварувањето нормален пик на коскената маса дефиниран како T score > -1 (т.е. стандардизиран за просечниот пик на коскената маса кај возрасни измерен со двојно енергетска апсорпциометрија со X-зраци, земајќи ги предвид полот и етничката припадност) е еден од терапевтските цели за време на преодниот период. Упатството за дозирање погледнете го во делот за возрасни, подолу.

Синдром Prader-Willi, за подобрување на растот и на развојот на телото кај деца:
Препорачна доза е 0,035 mg/kg телесна тежина дневно или 1 mg/m² телесна површина дневно. Дневната доза не треба да надмине 2,7 mg. Деца со брзина на раст помала од 1 cm годишно и блиску до затворање на епифизите не треба да се третираат.

Нарушување на растот кај Turner-овиот синдром:
Се препорачува доза од 0,045 до 0,050 mg/kg телесна тежина дневно или 1,4 mg/m² телесна површина дневно.

Нарушување на растот кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција:
Се препорачува доза од 0,045 до 0,050 mg/kg телесна тежина дневно (1,4 mg/m² телесна површина дневно). Ако брзината на растот е недоволна, може да бидат потребни повисоки дози. По шестмесечен третман може да биде потребна корекција на дозата.

Нарушување на растот кај ниски деца, родени мали за гестациската возраст (SGA):
Се препорачува доза од 0,035 mg/kg телесна тежина дневно (1 mg/m² телесна површина дневно), додека не се постигне крајната висина (видете го делот 5.1). Третманот треба да се прекине по 1 година ако брзината на растење во висина SDS е под + 1. Третманот треба да се прекине ако брзината на растење во висина е < 2 cm/годишно и во случај кога староста на коските е > 14 години (девојчиња) или е > 16 години (момчиња), што одговара со возраста на затворање на епифизите.



Препораки за дозирање кај педијатриски пациенти		
Индикации	mg/kg телесна тежина дневна доза	mg/m ² телесна површина дневна доза
Недостиг на хормонот за раст кај деца	0,025 – 0,035 mg	0,7 – 1 mg
Синдром Prader-Willi кај деца	0,035 mg	1 mg
Turner-ов синдром	0,045 – 0,050 mg	1,4 mg
Хронична бубрежна инсуфициенција	0,045 – 0,050 mg	1,4 mg
Деца родени мали за гестациската возраст	0,035 mg	1 mg

Недостиг на хормонот за раст кај возрасни:

Кај пациенти коишто продолжуваат со терапија со хормонот за раст по GHD од детството, препорачна доза за повторно отпочнување со терапијата е 0,2–0,5 mg/дневно. Дозата треба постепено да се зголемува или да се намалува во однос на индивидуалните потреби на пациентот, определени според концентрацијата на IGF-I.

Кај пациенти со почетен недостиг на хормонот за раст како возрасни, терапијата треба да започне со ниска доза 0,15–0,3 mg дневно. Дозата треба постепено да се зголемува според индивидуалните потреби на пациентот, определени според концентрацијата на IGF-I.

Во обата случаи целта на третманот е да се постигнат концентрации на IGF-I во рамките на 2 SDS од просечната вредност коригирана за возраста на пациентот. Пациентите со нормални концентрации на IGF-I на почетокот на терапијата треба да примаат хормон за раст до горната граница на нормалното ниво на IGF-I, но не повеќе од 2 SDS. Клиничкиот одговор и несаканите дејства можат да послужат како мерка за титрирање на дозата. Познато е дека има пациенти со GHD кај кои не доаѓа до нормализирање на концентрациите на IGF-I и покрај добриот клинички одговор и затоа не е потребно зголемување на дозата. Дозата на одржување ретко надминува 1 mg дневно. Кај жените може да бидат потребни повисоки дози отколку кај мажите, а мажите со текот на времето покажуваат зголемена осетливост на IGF-I. Ова значи дека постои ризик дека жените, особено оние со орална естрогена супституција, се субдозирани, додека мажите се супердозирани. Точноста на дозата на хормонот за раст треба да се контролира на секои 6 месеци. Како што се намалува нормалната продукција на физиолошкиот GH со возраста така и дозите се намалуваат. Кај пациенти над 60-годишна возраст терапијата треба да започне со доза од 0,1 до 0,2 mg дневно и треба бавно да се зголемува според индивидуалните потреби на пациентот. Треба да се употребува минимална ефективна доза. Дозата на одржување ретко надминува 0,5 mg дневно.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност (преосетливост) на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени во делот 6.1.

Соматропин не смее да се употребува ако има каков било доказ за туморска активност. Интракранијалните тумори не смеат да бидат активни и антитуморската терапија мора да биде завршена пред почетокот на терапијата со хормонот за раст. Лекувањето треба да се прекине доколку постојат докази за раст на туморот.

ГЕНОТРОПИН не смее да се употребува за зголемување на растот кај деца со затворени епифизи.

Пациентите со акутна критична болест со компликации по операција на отворено срце, абдоминална операција, мултипла акцидентална траума, акутна респираторна инсуфициенција или по слични состојби, не треба да се третираат со ГЕНОТРОПИН (за пациенти подложени на супституциска терапија, видете го делот 4.4).



4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Дијагнозата и терапијата со ГЕНОТРОПИН треба да ја започне и да ја надгледува само лекар-специјалист со искуство во дијагностицирање и во лекување пациенти со оваа индикација.

Миозитисот е многу ретко несакано дејство што може да биде поврзано со конзервансот метакрезол. Во случај на мијалгија или на непропорционална болка на местото на инјектирање, треба да се земе предвид миозитисот и, ако ова се потврди, треба да се употребува ГЕНОТРОПИН без метакрезол.

Не треба да се надминува препорачаната максимална дневна доза (видете го делот 4.2).

Инсулинска сензитивност

Соматропинот може да ја редуцира инсулинската сензитивност. Кај пациенти со дијабетес мелитус може да биде потребно приспособување на дозата на инсулин по отпочнувањето на терапијата со соматропин. Пациенти со дијабетес, интолеранција на гликоза или со дополнителни ризик-фактори за дијабетес треба внимателно да се мониторираат за време на терапијата со соматропин.

Тироидна функција

Хормонот за раст ја зголемува екстратироидната конверзија на Т4 во Т3, што може да резултира со намалување на серумскиот Т4 и со зголемување на концентрациите на Т3. Главно, периферните нивоа на тироидниот хормон остануваат во референтните граници кај повеќето здрави лица, хипотироидизам теоретски може да се развие кај пациенти со супклинички хипотироидизам. Поради тоа, потребно е да се изврши следење на тироидната функција кај сите пациенти. Кај пациенти со хипопитуитаризам кои примаат стандардна супституциска терапија, потенцијалниот ефект на терапијата со хормонот за раст врз тироидната функција мора внимателно да се следи.

Хипоадренализам

Воведувањето на третман со соматропин може да резултира со инхибиција на 11 β HSD-1 и редукција на концентрациите на серумскиот кортизол. Кај пациенти лекувани со соматропин, може да биде демаскиран претходно недијагностициран централен (секундарен) хипоадренализам и може да биде потребна гликокортикоидна заместителна терапија. Покрај тоа, кај пациентите третирани со гликокортикоидна заместителна терапија за претходно дијагностициран хипоадренализам може да биде потребно зголемување на нивните дози на одржување или на стрес, по започнувањето со третманот со соматропин (видете го делот 4.5).

Употреба со орална естрогена терапија

Ако жена која прима соматропин започне со орална естрогена терапија, можеби ќе биде потребно да се зголеми дозата на соматропин за да се одржат серумските нивоа на IGF-1 во норманиот опсег кој одговара на возраста. Спротивно на тоа, ако жената која прима соматропин ја прекине оралната естрогена терапија, можеби ќе биде потребно да се намали дозата на соматропин за да се избегне вишокот на хормонот за раст и/или на несаканите ефекти (видете го делот 4.5).

При недостиг на хормонот за раст, поради третман на некое малигно заболување, се препорачува да се обрне внимание на знаците за релапс на малигното заболување. Кај лицата коишто биле успешно третирани од рак во детството, а кои примале соматропин, регистриран е зголемен ризик од секундарна неоплазма по нивната прва неоплазма. Кај пациенти третирани со радијација на главата за првата неоплазма најчести секундарни неоплазми биле интракранијалните тумори, кај одредени менингиоми.

Кај пациентите со ендокрини заболувања, вклучувајќи го и недостигот на хормонот за раст, постои релативно поголем ризик од изместување на епифизите на колковите отколку кај општата популација. Децата што куцаат за време на третманот со хормонот за раст треба клинички да се прегледаат.

Бенигна интракранијална хипертензија

Во случај на тешка или на повторувачка главоболка, проблеми со видот, гадење и/или повраќање, се препорачува преглед на фундусот за папиларен едем. Ако се потврди појава на папилоедем, треба да



се земе предвид дијагнозата за бенигна интракранијална хипертензија и, ако е потребно, терапијата со хормонот за раст треба да се прекине. Нема искуства за повторно воведување на третманот кај овие пациенти. Засега нема доволно податоци за сигурно продолжување на терапијата со хормонот за раст кај пациенти кои имале интракранијална хипертензија. Меѓутоа, клиничкото искуство покажало дека често е можно повторно воведување на терапијата без поврат на интракранијалната хипертензија. Ако терапијата со хормонот за раст повторно започне, неопходно е внимателно следење на симптомите за интракранијална хипертензија.

Леукемија

Леукемија е забележана кај мал број пациенти со недостиг на хормонот за раст, а некои од нив биле третирани со соматропин. Сепак, нема докази дека инциденцата на леукемија е поголема кај пациентите коишто го примаат хормонот за раст без предиспонирачки фактори.

Антитела

Како и кај сите производи коишто содржат соматропин, мал процент од пациентите може да развијат антитела на ГЕНОТРОПИН. ГЕНОТРОПИН довел до формирање антитела кај приближно 1% од пациентите. Капацитетот на врзување на овие антитела е низок и нема никакво влијание врз стапката на раст. Тестирањето за антитела на соматропин треба да се спроведе кај секој пациент со необјаснив недостиг на одговор.

Постари пациенти

Нема доволно податоци за пациенти над 80-годишна возраст. Постарите пациенти може да се почувствителни на дејството на ГЕНОТРОПИН и затоа може да се повеќе подложни да развијат несакани реакции.

Акутна критична болест

Ефектите на ГЕНОТРОПИН врз надоместувањето на висината биле испитувани во две плацебо-контролирани испитувања, коишто вклучувале 522 критично болни возрасни пациенти, коишто имале компликации по операцијата на отворено срце, абдоминалната операција, мултипла акцидентална траума и по акутна респираторна инсуфициенција. Морталитетот бил повисок кај пациентите третирани со 5,3 mg или со 8 mg ГЕНОТРОПИН дневно, споредено со пациентите кои примале плацебо 42% vs. 19%. Врз основа на овие информации, овие пациенти не треба да се третираат со ГЕНОТРОПИН. Поради тоа што нема достапни информации за безбедноста на супституциската терапија со хормонот за раст кај акутно критично болни пациенти, треба да се процени можната корист наспроти потенцијалниот ризик од продолжување на терапијата во вакви состојби.

Кај сите пациенти коишто развиваат други или слични акутни критични болести треба да се процени можната корист од третманот со Генотропин наспроти потенцијалниот ризик.

Панкреатитис

Иако ретко, кај пациенти коишто се третираат со соматропин, особено кај деца кај кои се развива абдоминална болка, треба да се земе предвид панкреатитисот.

Синдром Prader-Willi

Кај пациентите со синдром Prader-Willi третманот треба секогаш да биде во комбинација со калоричнорестриктивна диета.

Забележани се фатални исходи при употреба на хормонот за раст кај педијатриски пациенти со синдромот Prader-Willi, кои имале еден или повеќе од следните ризик-фактори: претерана дебелина (тежок обезитет) (пациенти кои ја надминуваат тежината/висината за 200%), со историја за респираторно нарушување или со апнеја при спиење, или недефинирана респираторна инфекција. Пациентите со еден или со повеќе од овие фактори може да имаат зголемен ризик.

Кај пациентите со синдром Prader-Willi, пред започнувањето на терапијата со соматропин, треба да се испитаат знаците за опструкција на горните дишни патишта, за апнеја при спиење или за респираторната инфекција.



Ако при проценката на опструкцијата на горните дишни патишта се забележат патолошки промени, детето треба да се испрати кај оториноларинголог за терапија и за решавање на респираторното нарушување пред почетокот на терапијата со хормонот за раст.

Пред да се започне терапија со хормонот за раст треба да се испита апнејата при спиење, со потврдени методи, како што се полисомнографија или оксиметрија во текот на ноќта, и да се следи ако постои сомневање за апнеја при спиење.

Ако во текот на третманот со соматропин пациентите покажат знаци на опструкција на горните дишни патишта (вклучувајќи појава или засилено речење), третманот треба да се прекине и да се направи ново ОРЛ-испитување.

Треба да се следат сите пациенти со синдром Prader-Willi ако постои сомневање за апнеја при спиење.

Кај пациентите треба да се следат знаците за респираторни инфекции, коишто треба да бидат дијагностицирани што е можно поскоро и да се третираат агресивно.

Кај сите пациенти со синдром Prader-Willi треба ефикасно да се контролира тежината пред и во тек на третманот со хормонот за раст.

Сколиозата е вообичаена кај пациентите со синдром Prader-Willi. Сколиозата може да прогредира кај кое било дете во тек на брзото растење. За време на третманот треба да се следат знаците за сколиоза.

Искуствата со продолжен третман кај возрасни и кај пациенти со PWS се ограничени.

Деца родени мали за гестациската возраст

Кај деца родени мали за гестациската возраст (SGA), пред почетокот на третманот, треба да се исклучат други медицински причини или третмани коишто можат да го објаснат нарушувањето во растот.

Кај ниски деца, родени мали за гестациската возраст, препорачливо е да се мери инсулин на гладно и гликоза во крвта пред почетокот на третманот и потоа годишно. Кај пациентите со зголемен ризик од дијабетес мелитус (на пр. фамилијарна историја за дијабетес, претерана дебелина (обезитет), тешка инсулинска резистенција, акантозис нигриканс) треба да са направи OGTT. Во случај на дијагностициран дијабетес, не треба да се прима хормонот за раст.

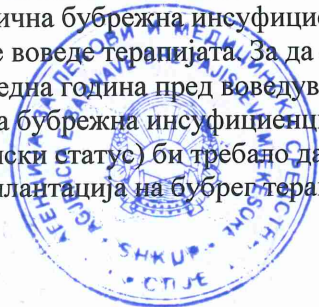
Кај деца со SGAcе препорачува мерење на нивоата на IGF-I пред почетокот на третманот и потоа двапати годишно. Ако на повторните мерења нивоата на IGF-I надминуваат + 2 SD, споредено со референтните за возраста и за пубертетскиот статус, како репер при усогласувањето на дозата може да се земе односот IGF-I/IGFBP-3.

Искуствата во започнувањето на третманот при SGA кај пациентите близу до пубертет се ограничени. Поради тоа, не се препорачува почнување со третманот пред самиот почеток на пубертетот. Искуствата кај пациентите со синдром Silver-Russell се ограничени.

Кај ниски деца, родени мали за гестациската возраст, третирани со хормонот за раст може да се изгуби малку од постигнатата висина ако се прекине со третманот пред да се постигне крајната висина.

Хронична бубрежна инсуфициенција

При хронична бубрежна инсуфициенција, бубрежната функција треба да биде под 50% од нормалата пред да се воведат терапијата. За да се потврди дека има нарушување во растот, тој треба да се следи во тек на една година пред воведувањето на терапијата. Во тек на овој период, конзервативниот третман за бубрежна инсуфициенција (што вклучува контрола на ацидозата, хиперпаратиреоидизам и нутрициски статус) би требало да е веќе востановен, а треба да продолжи и за време на терапијата. По трансплантација на бубрег терапијата треба да се прекине.



Досега сè уште нема податоци за конечната висина кај пациентите со хронична ренална инсуфициенција третирани со Генотропин.

Содржина на натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една доза. Пациентите коишто применуваат исхрана со ниско ниво на натриум може да бидат информирани дека овој лек е всушност без натриум.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Истовремената терапија со гликокортикоиди ги инхибира ефектите на подобрување на растот на производите коишто содржат соматропин. Кај пациентите со дефицит на адренотропичен хормон (АСТН) треба внимателно да се прилагоди гликокортикоидната заместителна терапија за да се избегне каков било инхибиторен ефект врз растот.

Затоа, кај пациентите третирани со гликокортикоиди треба внимателно да се надгледува растот за да се открие потенцијалното влијание на гликокортикоидниот третман врз растот.

Хормонот за раст ја намалува конверзијата на кортизон во кортизол и може да го демаскира претходно неоткриениот централен хипоадrenalизам или да ги направи неефективни ниските дози на гликокортикоидната заместителна терапија (видете го делот 4.4).

Податоците од испитувањата на интеракциите, изведени при недостиг на хормонот за раст кај возрасни, сугерираат дека примената на соматропин може да го зголеми клиренсот на супстанциите за кои се знае дека се метаболизираат со изоензимите цитохром P 450. Клиренсот на супстанциите што се метаболизираат со цитохром P 450 3A4 (на пр. сексуални стероиди, кортикостероиди, антиконвулзиви и циклоспорин) може да биде особено зголемен резултирајќи со пониски нивоа на овие супстанции во плазмата. Клиничкото значење на овој наод не е познато.

Видете го делот 4.4 за дијабетес мелитус и за тироидни нарушувања.

Кај жените со супституциска терапија со орални естрогени, може да биде потребна повисока доза на хормонот за раст за да се постигне целта на третманот (видете го делот 4.4)

4.6 Фертилитет, бременост и доене

Бременост

Студиите на животни се недоволни во однос на ефектите врз бременоста, ембриофеталниот развој, породувањето и врз постнаталниот развој (видете го делот 5.3). Нема достапни клинички студии за изложеноста за време на бременоста. Затоа, производите коишто содржат соматропин не се препорачуваат за време на бременост и кај жени во репродуктивниот период коишто не користат контрацепција.

Доене

Не се спроведени клинички студии со производи коишто содржат соматропин кај доилки. Не е познато дали соматропинот се излачува во мајчиното млеко, но апсорпција на интактен протеин од гастроинтестиналниот тракт на доенчето е крајно неверојатна. Затоа, потребна е претпазливост кога производите што содржат соматропин се примаат кај доилки.

4.7 Ефекти врз способноста за возење или за ракување со машини

ГЕНОТРОПИН нема влијание врз способноста за возење или за управување со машини.

4.8 Несакани дејства

Пациентите со недостиг на хормонот за раст се карактеризираат со недостиг на екстрацелуларен волумен. Со започнувањето на третманот со соматропин, овој дефицит бргу се коригира. Кај возрасни пациенти чести се несаканите дејства поврзани со задршка на течности, како на пр. периферни едеми, едеми на лицето, мускулноскелетна вкочанетост, артралгија, миалгија и



парестезии. Главно, овие несакани дејства се благи до умерени, се појавуваат во првиот месец од третманот и се повлекуваат спонтано или со намалување на дозата.

Инциденцата на овие несакани дејства е поврзана со примената доза, возраста на пациентите и веројатно е обратно пропорционална со возраста на пациентите во моментот на појава на недостигот на хормонот за раст. Кај децата, овие несакани дејства не се многу чести.

Генотропин го зголемува формирањето антитела кај околу 1% од пациентите. Капацитетот за врзување на овие антитела е низок и нема клинички промени поврзани со нивното формирање, видете го делот 4.4.

Табеларен приказ на несаканите дејства

Табелата 1 ги прикажува несаканите дејства подредени по класа органски системи и по фреквенција за деца и возрасни, со користење на следната шема: многу чести ($\geq 1/10$), чести (од $\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести (од $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки (од $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$), непознати (не може да се утврди од достапните податоци).

Табела 1: Табеларен приказ на несаканите дејства

Класа органски системи	Многу чести $\geq 1/10$	Чести од $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Помалку чести од $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Ретки од $\geq 1/1000$ 0 до $< 1/1000$	Многу ретки $< 1/10000$	Непознати (не може да се одреди од достапните податоци)
Неоплазми: бенигни, малигни и неодредени (вклучувајќи цисти и полипи)			(Деца) леукемија†			
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната						(Возрасни и деца) дијабетес мелитус, тип 2
Нарушувања на нервниот систем		(Возрасни) парестеџија* (Возрасни) карпал-тунел-синдром	(Деца) бенигна интракранијална хипертензија (Деца) парестеџија*			(Возрасни) бенигна интракранијална хипертензија (Возрасни и деца) главоболка
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво			(Деца) исип** пруритус** уртикарија**			(Возрасни) исип** пруритус** уртикарија**
Нарушувања на мускулноскелетниот систем и на сврзните ткива	(Возрасни) артралгија*	(Возрасни) мијалгија* (Возрасни) мускулноскелетна вкочанетост* (Деца) артралгија*	(Деца) мијалгија*			(Деца) мускулноскелетна вкочанетост*



Класа органски системи	Многу чести ≥1/10	Чести од ≥1/100 до <1/10	Помалку чести од ≥1/1000 до <1/100	Ретки од ≥1/1000 0 до <1/1000	Многу ретки <1/10000	Непознати (не може да се одреди од достапните податоци)
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките			(Возрасни и деца) гинекомастија			
Општи нарушувања и појави на местото на инјектирање	(Возрасни) периферен едем*	(Деца) реакција на местото на инјектирање [§]	(Деца) периферен едем*			(Возрасни и деца) едем на лицето* (Возрасни) реакција на местото на инјектирање [§]
Испитувања						(Возрасни и деца) намален кортизол во крвта [†]

*Вообичаено, овие несакани дејства се благи до умерени и се појавуваат во текот на првите месеци од третманот и се намалуваат спонтано или со намалување на дозата. Инциденцата на овие несакани дејства е поврзана со дадената доза, возраста на пациентот и веројатно е обратно пропорционална со возраста на пациентот во моментот на појава на недостигот на хормонот за раст.

** Несакани реакции (ADR) идентификувани по ставање на лекот во промет.

§ Регистрирани се транзиторни реакции на местото на инјектирање кај деца.

‡ Не е позната клиничката важност.

† Регистрирано кај деца со недостиг на хормонот за раст кои биле третирани со соматропин, но инциденцата е слична на онаа кај децата без недостиг на хормонот за раст.

Намалени нивоа на серумски кортизол

Забележано е дека соматропинот ги намалува нивоата на кортизол во серумот, веројатно дејствувајќи врз протеинските носачи или со зголемување на хепаталниот клиренс. Клиничкото значење на овие наоди е ограничено. Меѓутоа, кортикостероидната заместителна терапија треба да биде оптимална пред започнувањето на терапијата со ГЕНОТРОПИН.

Синдром Prader-Willi

Во постмаркетиншките искуства биле пријавени ретки случаи на ненадејна смрт кај пациенти со синдромот Prader-Willi лекувани со соматропин, иако никаква поврзаност не била воочена.

Леукемија

Забележани се случаи на леукемија кај деца со дефицит на ГН, некои од нив биле третирани со соматропин и биле вклучени во постмаркетиншкото следење. Сепак, нема докази за зголемен ризик од леукемија ако нема фактор на предиспозиција, како што се радијација на мозокот или на главата.

Изместена капитална феморална епифиза и Legg-Calve-Perthes-ова болест

Регистрирани се изместена капитална феморална епифиза и Legg-Calve-Perthes-ова болест кај деца коишто се третираат со ГН. Изместената капитална феморална епифиза се појавува почесто во случај на ендокрини нарушувања, а Legg-Calve-Perthes-овата болест се појавува почесто кај низок раст. Но,

не е познато дали овие две патологии се почести или не кога се третираат со соматропин. Нивното дијагностицирање треба да се земе предвид кај дете со непријатно чувство или со болка во колкот или во коленото.

Други несакани дејства на лекот

Другите несакани дејства на лекот може да се смета дека се реакции на класата соматропин, како што се можната хипергликемија предизвикана со намалена сензитивност на инсулин, намаленото ниво на слободен тироксин и бенигната интракранијална хипертензија.

Пријавување суспектни несакани дејства

Пријавувањето суспектни несакани реакции по добивањето одобрение за ставање на лекот во промет е важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од примената на лекот. Несаканите реакции може да ги пријавите директно преку Националниот центар за фармаковигиланца на Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54, кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата: <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Симптоми

Акутното предозирање би можело на почетокот да доведе до хипогликемија, а потоа до хипергликемија.

Долгорочното предозирање би можело да резултира со знаци и со симптоми веќе познати при вишок на хормонот за раст кај луѓето.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

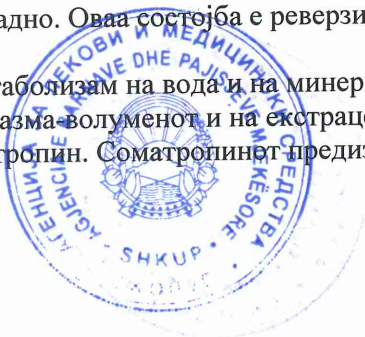
Фармакотерапевтска група: хормони на предниот резен на хипофизата и аналози
АТС-код: H01A C01

Соматропинот е моќен метаболички хормон значаен за метаболизмот на липидите, јаглехидратите и на протеините. Кај деца со неадекватен ендоген хормон за раст, соматропинот го стимулира линеарниот раст и ја зголемува брзината на растењето. Кај возрасните, исто како и кај децата, соматропинот ја одржува нормалната телесна структура со зголемување на задршката на азот и со стимулација на растот на скелетната мускулатура и со мобилизација на телесните масти. Висцералното масно ткиво е посебно чувствително на соматропин. Поради тоа што ја зголемува липолизата, соматропинот го намалува внесувањето триглицериди во резервите на телесните масти. Под дејство на соматропин се зголемуваат концентрациите на IGF-I (Insulin-like Growth Factor-I) и на IGFBP-3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3). Докажани се и следните дејства:

- Метаболизам на масти: Соматропинот ги индуцира хепаталните рецептори на LDL-холестеролот и влијае врз профилот на серумските липиди и липопротеини. Главно, примената на соматропин кај пациенти со недостиг на хормонот за раст резултира со намалување на LDL и на аполипопротеинот В во серумот. Може да се забележи намалување и на вкупниот серумски холестерол.

- Метаболизам на јаглехидрати: Соматропинот го зголемува инсулинот, но гликозата во крвта на гладно обично не е променета. Децата со хипопитуитаризам можат да почувствуваат хипогликемија на гладно. Оваа состојба е реверзибилна со употреба на соматропинот.

- Метаболизам на вода и на минерали: Недостигот на хормонот за раст е придружен со намалување на плазма-волуменот и на екстрацелуларниот волумен. И обата брзо се зголемуваат по терапијата со соматропин. Соматропинот предизвикува задршка на натриум, калиум и на фосфор.



- Метаболизам на коски: Соматропинот ја стимулира размената (turnover) во скелетните коски. Долготрајната примена на соматропин кај пациентите со ГН-дефицит со остеопенија резултира со зголемување на обемот на минерали и на густината на местата што ја носат тежината.

- Физички капацитет: Силата на мускулите и капацитетот за физичка активност се подобруваат по долготраен третман со соматропин. Соматропинот, исто така, го зголемува кардијалниот „output“, но механизмот сè уште не е разјаснет. За овој ефект можеби придонесува намалувањето на периферниот васкуларен отпор.

Во клиничките испитувања на третманот до крајната висина кај ниски деца, родени мали за гестациската возраст, се употребени дози од 0,033 и 0,067 mg/kg телесна тежина. Кај 56 пациенти кои биле континуирано третирани и ја постигнале крајната висина, средната вредност на промената на висината од почетокот на третманот била +1,90 SDS (со 0,033 mg/kg т.т. дневно) и +2,19 SDS (со 0,067 mg/kg т.т. дневно). Литературните податоци за нетретирани ниски деца, родени мали за гестациската возраст без ран надомест, сугерираат задоцнет раст од 0,5 SDS.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Биорасположливоста на супкутано примениот соматропин е околу 80% и кај здрави лица и кај пациенти со дефицит на ГН. По супкутана доза од 0,035 mg/kg соматропин, нивото во плазмата C_{max} се движи во распон од 13 до 35 ng/ml, а t_{max} се постигнува по 3–6 часа.

Елиминација

Средниот елиминациски полуживот на соматропинот по и.в. примена кај пациенти со дефицит на ГН е околу 0,4 часа. Меѓутоа, по супкутана примена се постигнува полуживот од 2 до 3 часа. Овие разлики, веројатно, се должат на бавната апсорпција од местото на инјектирање по супкутаната примена.

Суппопулации

Апсолутната биорасположливост на соматропинот е слична кај мажите и кај жените по супкутана примена.

Податоци за фармакокинетиката на соматропинот кај геријатриски и кај педијатриски популации, кај различни раси и кај пациенти со ренална, хепатална или со кардијална инсуфициенција, или се некомплетни или не постојат.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Во студиите за општа токсичност, локална подносливост и за репродуктивна токсичност, не се забележани клинички релевантни ефекти.

Испитувањата *in vitro* и *in vivo* на генотоксичност за генски мутации и за индукција на хромозомски аберации биле негативни.

Зголемена хромозомска фрагилност била забележана во едно испитување *in vitro* на лимфоцити, земени од пациенти по долготраен третман со соматропин и по додавање радиомиметски блеомицин. Клиничкото значење на овој наод не е јасно.

Во друго испитување, не било најдено зголемување на хромозомските абнормалности во лимфоцитите кај пациенти со долготраен третман со соматропин.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на експииенти



Прашок (предна комора): глицин (E640); натриум дихидроген фосфат, безводен (E339); динатриум фосфат, безводен (E339); манитол (E421).

Растворувач (задна комора): вода за инјекции, m-крезол, манитол (E421).

6.2 Инкомпатибилност

Во отсуство на компатибилни студии овој медицински производ не смее да се меша со други медицински производи.

6.3 Рок на траење

3 години.

Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

По реконституција лекот е физички и хемиски стабилен 28 дена на температура од 2°C до 8°C.

Од микробиолошка гледна точка, еднаш реконституиран, лекот може да се чува на 2°C до 8°C до 28 дена. Другите услови на чување се одговорност на корисникот.

6.4 Начин на чување

Пред реконституција:

Да се чува во фрижидер, на температура од 2°C до 8°C или максимум 1 месец на температура не поголема од 25°C. Чувајте го двокоморниот патрон/наполнетото пенкало во надворешната кутија за да се заштити од светлина.

По реконституција:

Да се чува во фрижидер, на температура од 2°C до 8°C. Да не се замрзнува. Двокоморниот патрон/наполнетото пенкало да се чува во надворешната кутија за да се заштити од светлина. За условите на чување на реконституираниот производ, видете го делот 6.3.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Прашок и 1 ml растворувач во двокоморен стаклен патрон (тип I), одвоени со гумен бромобутилен клип. Патронот е запечатен на едниот крај со гумен бромобутилен затворац и алуминиумско капаче и со гумен бромобутилен клип на другиот крај. Двокоморниот патрон се испорачува за употреба во медицинско помагало за инјектирање за повторна употреба ГЕНОТРОПИН Пен или како запечатен во мултидозно, наполнето инјекциско пенкало за еднократна употреба, GoQuick.

ГЕНОТРОПИН Пен (пенкалата) се означени по боја и мора да се користат со соодветно обележани по боја двокоморни патрони ГЕНОТРОПИН за да обезбедат точна доза. ГЕНОТРОПИН Пен 5,3 (син) мора да се користи со патрон (син) ГЕНОТРОПИН 5,3 mg. ГЕНОТРОПИН Пен 12 (пурпурен) мора да се користи со патрон (пурпурен) ГЕНОТРОПИН 12 mg.

5,3 mg наполнето пенкало GoQuick е означено со сина боја.

12 mg наполнето пенкало GoQuick е означено со пурпурна боја.

Пакување:

5 двокоморни патрони x 5,3 mg

5 двокоморни патрони x 12 mg

1 наполнето инјекциско пенкало x 5,3 mg

1 наполнето инјекциско пенкало x 12 mg

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Прашокот треба да се реконституира само во растворувачот со кој е снабден.

Двокоморен патрон: Растворот се подготвува со завртување на помагалото за инјектирање или со деловите на пенкалото GoQuick заедно, така што растворувачот ќе се измеша со прашокот во двокоморниот патрон. Внимателно растворете го прашокот со нежно нишање напред-назад. Немојте силно да го тресете растворот, ова може да предизвика денатурација на активната супстанција. Реконституираниот раствор е безбоен или лесно опалесцентен. Реконституираниот раствор за инјектирање треба да се провери пред употребата. Може да се употребува само бистар раствор без партикули.

Деталните упатства за подготовката и за употребата на реконституираниот раствор се наведени во внатрешното упатство, во делот 3 „Инјектирање Генотропин“ и во соодветното упатство за употреба, што е обезбедено заедно со медицинското помагало коешто се употребува.

Кога се употребува медицинско помагало за инјектирање, иглата треба да се намести пред реконституцијата.

Инструкции за отстранување: Секој неискористен производ или отпад треба да биде отстранет во согласност со локалните барања. Празните пенкала GoQuick никогаш не треба повторно да се полнат и мора соодветно да се отстранат.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД КОНС ДООЕЛ Скопје
бул. Александар Македонски 12
1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ(-ЕВИ) НА ОДОБРЕНИЕТО(-ЈАТА) ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

GENOTROPIN 5,3 mg x 5 двокоморни патрони: 11-1620/2 од 05.09.2017
GENOTROPIN 12 mg x 5 двокоморни патрони: 11-12045/2 од 05.09.2017
GENOTROPIN GoQuick 5,3 mg x 1 наполнето инјекциско пенкало: 11-1621/2 од 05.09.2017
GENOTROPIN GoQuick 12 mg x 1 наполнето инјекциско пенкало: 11-12047/2 од 05.09.2017

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

04.06.2001 /05.09.2017

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2024 год.

