

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Genotropin 5,3, 5,3 mg (16 j.m.), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Genotropin 12, 12 mg (36 j.m.), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 5,3 mg (16 j.m.) lub 12 mg (36 j.m.) somatropiny (*Somatropinum*), która jest produkowana w komórkach bakterii *Escherichia coli* technologią rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Dwukomorowy wkład z białym proszkiem w przedniej komorze i przezroczystym roztworem w tylnej komorze.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dzieci

Zaburzenia wzrostu związane z niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu i zaburzenia wzrostu związane z zespołem Turnera lub przewlekłą niewydolnością nerek.

Zaburzenia wzrostu (obecny wzrost $< -2,5$ SD i wzrost standaryzowany wzrostem rodziców < -1 SD) u dzieci z opóźnieniem wzrastania wewnątrzmacicznego (SGA), z masą i (lub) długością urodzeniową poniżej -2 SD, które nie odrobiły niedoboru wzrostu (HV SD < 0 w ciągu ostatniego roku) do wieku 4 lat lub później.

Zespół Pradera-Williego w celu zwiększenia wzrostu i poprawy budowy ciała (zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej). Rozpoznanie zespołu Pradera-Williego powinno być potwierdzone przez odpowiednie badania genetyczne.

Dorośli

Terapia zastępcza u osób dorosłych z wyraźnym niedoborem hormonu wzrostu.

Ciężki niedobór hormonu wzrostu w wieku dorosłym definiuje się na podstawie stwierdzonej patologii podwzgórzowo-przysadkowej i stwierdzonego niedoboru co najmniej jednego hormonu przysadkowego innego niż prolaktyna. U pacjentów z tym zaburzeniem należy wykonać jeden dynamiczny test diagnostyczny w celu rozpoznania lub wykluczenia niedoboru hormonu wzrostu. U pacjentów z izolowanym niedoborem GH o początku w wieku dziecięcym (brak objawów choroby podwzgórzowo-przysadkowej i bez radioterapii czaszki w wywiadzie) zaleca się przeprowadzenie dwóch testów dynamicznych, z wyjątkiem chorych z niskim stężeniem IGF-I (< 2 SD), u których można rozważyć wykonanie tylko jednego testu. Należy ściśle przestrzegać kryteriów oceny wyniku testu dynamicznego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie i schemat podawania produktu leczniczego powinny być dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Produkt leczniczy należy wstrzykiwać podskórnie, a miejsca podawania produktu leczniczego należy zmieniać w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia lipoatrofii.

Niedobór wzrostu związany z niewystarczającym wydzielaniem hormonu wzrostu u dzieci: zalecana dawka wynosi: 0,025–0,035 mg/kg masy ciała (mc.) na dobę lub 0,7–1,0 mg /m² powierzchni ciała (pc.) na dobę. Stosowano także większe dawki.

W sytuacji, gdy niedobór hormonu wzrostu trwa w wieku dojrzewania leczenie należy kontynuować do osiągnięcia całkowitego rozwoju somatycznego (np. układ ciała, masa kostna). Jednym z celów terapeutycznych w okresie przejściowym jest monitorowanie osiągnięcia prawidłowej masy kostnej definiowanej jako wskaźnikowy punkt T >-1 (np. standaryzowany dla średniej masy kostnej osób dorosłych, uwzględniając płeć i grupę etniczną, mierzony za pomocą absorpcji promieniowania X o dwóch energiach). Jako pomoc w ustaleniu dawkowania należy posługiwać się informacjami dotyczącymi pacjentów dorosłych zamieszczonymi poniżej.

Zespół Pradera-Williego u dzieci, w celu zwiększenia wzrostu i poprawy budowy ciała: zaleca się dawkę 0,035 mg/kg mc. na dobę lub 1,0 mg/m² pc. na dobę. Nie należy stosować dawki większej niż 2,7 mg/m² pc. na dobę. Produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci, które rosną mniej niż 1 cm rocznie lub z prawie zamkniętymi strefami wzrostu nasad kości długich.

Niedobór wzrostu w przebiegu zespołu Turnera: zaleca się dawkę 0,045–0,050 mg/kg mc. lub 1,4 mg/m² pc. na dobę.

Niedobór wzrostu w przewlekłej niewydolności nerek: zaleca się dawkę 0,045–0,050 mg/kg mc. (1,4 mg/m² pc.). Dawki te można zwiększyć, jeżeli tempo wzrastania pacjenta jest niezadowolające. Po półrocznym okresie leczenia może być potrzebne skorygowanie dawki.

Zaburzenia wzrostu u dzieci z opóźnieniem wzrastania wewnątrzmacicznego (SGA): zaleca się dawkę 0,035 mg/kg mc. na dobę (1 mg/m² powierzchni ciała na dobę) do momentu osiągnięcia ostatecznego wzrostu (patrz punkt 5.1). Leczenie należy przerwać po pierwszym roku terapii, jeśli tempo wzrostu jest mniejsze od +1 SD. Leczenie należy także przerwać, jeśli prędkość wzrostu wynosi <2 cm/rok i jeśli, o ile konieczne jest potwierdzenie, wiek kostny wynosi > 14 lat (dziewczynki) lub > 16 lat (chłopcy), co odpowiada momentowi zamknięcia chrząstek nasadowych.

Tabela 1: Zalecane dawkowanie u dzieci

Wskazanie	Dawka dobową	
	mg/kg mc.	mg/m ² pc.
Niedobór hormonu wzrostu	0,025–0,035	0,7–1,0
Zespół Pradera-Williego	0,035	1,0
Zespół Turnera	0,045–0,050	1,4
Przewlekła niewydolność nerek	0,045–0,050	1,4
Opóźnienie wzrastania wewnątrzmacicznego	0,035	1,0

Niedobór hormonu wzrostu u osób dorosłych: leczenie należy rozpocząć od małej dawki: od 0,15 do 0,3 mg na dobę. Dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnych potrzeb ustalonych na podstawie oznaczenia stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-I) w surowicy.

Należy dążyć do uzyskania stężenia IGF-I w zakresie 2 SD od wartości średniej standaryzowanej wobec wieku. Pacjentom z prawidłowym stężeniem IGF-I w momencie rozpoczynania leczenia należy podawać hormon wzrostu do uzyskania zwiększenia stężenia IGF-I do górnej części zakresu normy, nie przekraczając 2 SD. Przy ustalaniu dawki można też się kierować odpowiedzią kliniczną i występowaniem działań niepożądanych. Dobowa dawka podtrzymująca rzadko przekracza 1,0 mg na dobę. U kobiet mogą być wymagane wyższe dawki niż u mężczyzn, przy czym u tych ostatnich stwierdza się z czasem wzrost wrażliwości na IGF-I. Oznacza to, że istnieje ryzyko, iż u kobiet, zwłaszcza otrzymujących doustną estrogenoterapię zastępczą, leczenie będzie niewystarczające, a u mężczyzn z kolei zbyt intensywne. Dlatego co 6 miesięcy należy sprawdzać, czy dawkowanie hormonu wzrostu zostało ustalone na właściwym poziomie. Ponieważ prawidłowa, fizjologiczna produkcja hormonu wzrostu zmniejsza się z wiekiem, może zmniejszyć się zapotrzebowanie na produkt leczniczy. U pacjentów w wieku powyżej 60 lat, leczenie należy rozpocząć od dawki od 0,1 do 0,2 mg na dobę i stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnego zapotrzebowania pacjenta. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Dawka podtrzymująca u tych pacjentów rzadko przekracza 0,5 mg na dobę.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego nie należy stosować:

- w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- u dzieci, u których nastąpiło zamknięcie stref wzrostu nasad kości długich,
- u pacjentów z ostrymi chorobami zagrażającymi życiu, z powikłaniami po operacji na otwartym sercu, po operacjach brzusznych i po urazach wielonarządowych, z ostrą niewydolnością oddechową itp. chorobami (Informacje na temat pacjentów poddawanych leczeniu substytucyjnemu podano w punkcie 4.4).

Somatropiny nie wolno stosować w przypadku występowania jakichkolwiek objawów choroby nowotworowej. Nowotwory wewnątrzczaszkowe muszą być nieaktywne, a terapia przeciwnowotworowa musi być zakończona przed rozpoczęciem stosowania hormonu wzrostu. W przypadku wystąpienia objawów wzrostu nowotworu leczenie należy przerwać.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozpoznanie choroby oraz leczenie somatropiną powinni przeprowadzać lekarze z odpowiednimi kwalifikacjami i doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu pacjentów ze wskazaniami do stosowania produktu leczniczego.

Nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dobowej (patrz punkt 4.2).

Wrażliwość na insulinę

Somatropina może zmniejszać wrażliwość na insulinę. U pacjentów z cukrzycą może istnieć konieczność zmiany dawkowania insuliny po rozpoczęciu leczenia somatropiną. Pacjentów z cukrzycą, nietolerancją glukozy lub obecnością dodatkowych czynników ryzyka cukrzycy należy w trakcie leczenia somatropiną ściśle obserwować.

Czynność tarczycy

Hormon wzrostu nasila obwodową konwersję tyroksyny (T4) do trójiodotyroniny (T3), wynikiem tego może być zmniejszenie stężenia T4 z równoczesnym zwiększeniem stężenia T3 w surowicy. Podczas podawania somatropiny stężenie hormonów tarczycy we krwi u zdrowych ochotników w większości przypadków utrzymywało się w normie. Niedoczynność tarczycy może teoretycznie rozwijać się u pacjentów z subkliniczną niedoczynnością tarczycy. W rezultacie czynność tarczycy należy monitorować u wszystkich pacjentów. U pacjentów z niedoczynnością przysadki leczonych terapią zastępczą potencjalny wpływ leczenia hormonem wzrostu na czynność tarczycy musi być ściśle monitorowany.

Niedoczynność kory nadnerczy

Zastosowanie terapii somatropiną może wpłynąć na hamowanie aktywności dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej typu 1 (11 β HSD1) i zmniejszyć stężenie kortyzolu w osoczu. U pacjentów poddanych terapii somatropiną z wcześniej niezdiagnozowaną centralną (wtórną) niedoczynnością kory nadnerczy może dojść do ujawnienia niedoczynności wymagającej zastosowania zastępczej terapii glikokortykosteroidami. Ponadto, u pacjentów z wcześniej zdiagnozowaną niedoczynnością kory nadnerczy leczonych glikokortykosteroidami może być konieczne zwiększenie stosowanej u nich dawki po rozpoczęciu terapii somatropiną (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie terapii estrogenowej

Jeśli kobieta stosująca somatropinę rozpoczyna doustną terapię estrogenową, może być konieczne zwiększenie dawki somatropiny w celu podtrzymania poziomu stężenia IGF-I w osoczu w zakresie prawidłowym dla wieku. I odwrotnie, jeśli kobieta przyjmująca somatropinę przerywa stosowanie doustnej terapii estrogenowej, może być konieczne zmniejszenie dawki somatropiny w celu uniknięcia zbyt dużego stężenia hormonu wzrostu i (lub) działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

We wtórnym niedoborze hormonu wzrostu, spowodowanym chorobą nowotworową, należy zwracać uwagę na ewentualne objawy nawrotu nowotworu. U pacjentów leczonych somatropiną po wystąpieniu pierwszego nowotworu w wieku dziecięcym zgłaszano zwiększone ryzyko wtórnego nowotworu. U pacjentów leczonych napromienianiem głowy z powodu pierwszego nowotworu najczęściej występującymi wtórnymi nowotworami były guzy wewnątrzczaszkowe, zwłaszcza oponiaki.

U pacjentów z zaburzeniami czynności gruczołów wydzielania wewnętrznego, w tym w przypadku niedoboru hormonu wzrostu, częściej niż w ogólnej populacji występuje dysplazja bliższej nasady kości udowej. Z tego powodu dzieci kulejące podczas leczenia somatropiną, należy dokładnie zbadać (patrz punkt 4.8).

Łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe

W przypadku wystąpienia silnych lub nawracających bólów głowy, zaburzeń widzenia, nudności i (lub) wymiotów zaleca się wykonanie badania dna oka ze zwróceniem uwagi na występowanie obrzęku nerwu wzrokowego (tarczy zastoinowej). W razie potwierdzenia takiego podejrzenia należy brać pod uwagę rozpoznanie łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego i ewentualnie zaprzestać podawania hormonu wzrostu. Obecnie nie ma wystarczających danych, które byłyby pomocne w podejmowaniu decyzji o dalszym sposobie leczenia pacjentów, u których nadciśnienie śródczaszkowe ustąpiło. Jeśli powraca się do podawania hormonu wzrostu, konieczna jest dokładna obserwacja pacjentów pod kątem objawów związanych z nadciśnieniem śródczaszkowym.

Białaczka

U niewielkiej liczby pacjentów leczonych somatropiną z powodu niedoboru hormonu wzrostu zaobserwowano przypadki wystąpienia białaczki. Jednakże brak jest dowodów, że białaczka występuje

częściej u pacjentów leczonych hormonem wzrostu nieposiadających czynników predysponujących ich do wystąpienia tego schorzenia.

Przeciwciała

Podobnie jak w przypadku wszystkich innych produktów zawierających somatropinę, u około 1 % pacjentów leczonych produktem Genotropin tworzą się przeciwciała skierowane przeciwko somatropinie. Wykazują one małą zdolność wiązania antygeny, a ich powstawanie nie ma wpływu na tempo wzrostu. W przypadku niewyjaśnionego braku odpowiedzi na leczenie należy wykonać badania diagnostyczne poziomu tych przeciwciał.

Pacjenci w podeszłym wieku

Istnieje obecnie ograniczona ilość danych klinicznych dotyczących leczenia somatropiną pacjentów w wieku powyżej 80 lat. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na działanie produktu Genotropin, a w konsekwencji na wystąpienie działań niepożądanych.

Choroby zagrażające życiu

W dwóch badaniach kontrolowanych placebo badano wpływ somatropiny na powrót do zdrowia u 522 dorosłych pacjentów z chorobami zagrażającymi życiu, u których wystąpiły powikłania po operacji na otwartym sercu, po operacji brzusznej, po urazie wielonarządowym lub z ostrą niewydolnością oddechową. Śmiertelność była większa u chorych leczonych somatropiną w dawce 5,3 lub 8 mg na dobę w porównaniu do osób otrzymujących placebo (odpowiednio 42% wobec 19%). Na podstawie tych informacji nie zaleca się stosowania somatropiny w wymienionych grupach pacjentów. Ponieważ nie ma informacji dotyczących bezpieczeństwa zastępczego leczenia hormonem wzrostu u pacjentów z ostrymi chorobami zagrażającymi życiu, należy rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z kontynuacji leczenia.

U wszystkich pacjentów z wymienionymi wyżej lub podobnymi ostrymi chorobami zagrażającymi życiu należy porównać ewentualne korzyści z ryzykiem leczenia somatropiną.

Zespół Pradera-Williego

W przypadku pacjentów z zespołem Pradera-Williego leczenie somatropiną należy zawsze kojarzyć ze stosowaniem diety niskokalorycznej.

Donoszono o zgonach związanych ze stosowaniem hormonu wzrostu u dzieci z zespołem Pradera-Williego, u których występował jeden lub kilka z następujących czynników ryzyka: ciężka otyłość (pacjenci ze wskaźnikiem masa ciała/wzrost przekraczającym 200%), zaburzenia czynności układu oddechowego lub bezdech senny w wywiadzie, lub niezidentyfikowane zakażenie układu oddechowego. Zwiększone ryzyko może istnieć u pacjentów z jednym lub kilkoma z tych czynników.

U pacjentów z zespołem Pradera-Williego, przed rozpoczęciem leczenia somatropiną, należy sprawdzić czy nie występują objawy obturacji górnych dróg oddechowych, bezdechu sennego lub zakażeń układu oddechowego.

Jeżeli badanie dotyczące występowania obturacji górnych dróg oddechowych wykaże istnienie stanu patologicznego, dziecko należy skierować do laryngologa w celu wyleczenia choroby dróg oddechowych przed rozpoczęciem terapii hormonem wzrostu.

Przed rozpoczęciem leczenia hormonem wzrostu należy przeprowadzić diagnostykę bezdechu sennego z zastosowaniem uznanych metod, takich jak polisomnografia lub nocna oksymetria. W razie podejrzenia bezdechu sennego, pacjenta należy monitorować.

Jeżeli w trakcie leczenia somatropiną u pacjentów wystąpią objawy obturacji górnych dróg oddechowych (np. pojawi się lub nasili chrapanie), leczenie należy przerwać i ponownie przeprowadzić diagnostykę laryngologiczną.

Wszyscy pacjenci z zespołem Pradera-Williego z podejrzeniem bezdechu sennego powinni być monitorowani.

Pacjentów należy obserwować, czy nie występują u nich objawy zakażenia dróg oddechowych, które powinny być jak najwcześniej diagnozowane i intensywnie leczone.

U wszystkich pacjentów z zespołem Pradera-Williego należy również kontrolować masę ciała przed leczeniem hormonem wzrostu i w trakcie tego leczenia.

U pacjentów z zespołem Pradera-Williego powszechnie występuje boczne skrzywienie kręgosłupa (skolioza). Skolioza może się rozwijać, gdy dziecko rośnie zbyt gwałtownie. Dzieci należy poddać obserwacji pod tym kątem podczas terapii somatropiną. Jednakże nic nie wskazuje na to, aby stosowanie hormonu wzrostu zwiększało częstość występowania i natężenie skoliozy.

Dane dotyczące długotrwałego leczenia osób dorosłych jak również pacjentów z zespołem Pradera-Williego są ograniczone.

Opóźnienie wzrastania wewnątrzmacicznego

U dzieci z opóźnieniem wzrastania wewnątrzmacicznego należy wykluczyć inne przyczyny zaburzeń wzrostu przed rozpoczęciem leczenia.

U dzieci z opóźnieniem wzrastania wewnątrzmacicznego przed rozpoczęciem leczenia oraz następnie, co roku należy oznaczać stężenie insuliny i glukozy na czczo. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy (cukrzyca w wywiadzie rodzinnym, otyłość, ciężka oporność na insulinę, rogowacenie ciemne), należy przeprowadzić doustny test tolerancji glukozy. W razie wystąpienia jawnej cukrzycy nie należy podawać hormonu wzrostu.

U dzieci z opóźnieniem wzrastania wewnątrzmacicznego zaleca się oznaczenie stężenia IGF-I przed wdrożeniem leczenia, a następnie dwa razy w ciągu roku. Jeśli kolejne wyniki poziomów IGF-I skorygowane względem wieku i okresu dojrzałości płciowej przekraczają +2 SD, w celu odpowiedniego dostosowania dawki hormonu można wziąć pod uwagę stosunek IGF-I/IGFBP-3.

Doświadczenie dotyczące rozpoczynania leczenia u dzieci z opóźnieniem wzrastania wewnątrzmacicznego zbliżających się do okresu pokwitania jest niewystarczające, dlatego nie zaleca się rozpoczynania terapii w tym czasie. Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego u pacjentów z zespołem Silver-Russela jest także niewielkie.

Intensyfikacja wzrostu osiągnięta dzięki leczeniu hormonem wzrostu dzieci z opóźnieniem wzrastania wewnątrzmacicznego może być w części utracona, jeśli terapia zostanie przerwana przed osiągnięciem wzrostu ostatecznego.

Przewlekła niewydolność nerek

Warunkiem podjęcia leczenia hormonem wzrostu pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek jest zmniejszenie czynności nerek o 50% w stosunku do normy. Aby potwierdzić zaburzenie wzrostu, przed rozpoczęciem leczenia należy przez rok obserwować tempo wzrastania. Podczas tego okresu należy ustalić sposób zachowawczego leczenia niewydolności nerek (włącznie z przeciwdziałaniem kwasicy i nadczynności przytarczyc oraz kontrolą stanu odżywienia). Ustalony sposób postępowania należy

utrzymywać podczas leczenia hormonem wzrostu. W przypadku leczenia hormonem wzrostu pacjentów, u których istnieje konieczność przeszczepienia nerki, leczenie należy zakończyć niezwłocznie po przeszczepie.

Dotychczas nie ma danych dotyczących ostatecznego wzrostu pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek uzyskanego pod wpływem leczenia somatropiną.

Zapalenie trzustki

U pacjentów leczonych somatropiną, zwłaszcza u dzieci, u których wystąpił ból brzucha, należy rozważyć możliwość zapalenia trzustki, chociaż zdarza się to rzadko.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Meta-krezol

Bardzo rzadko może wystąpić zapalenie mięśni, które może być związane z substancją konserwującą – meta-krezolem. W przypadku bólów mięśniowych lub nadmiernie nasilonego bólu w miejscu wstrzyknięcia należy rozważyć diagnozę zapalenia mięśni. Jeżeli diagnoza zostanie potwierdzona należy stosować produkty lecznicze niezawierające meta-krezolu.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na maksymalną dawkę dobową, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesna terapia glikokortykosteroidami hamuje efekt stymulujący wzrost powodowany przez Genotropin. U pacjentów z niedoborem ACTH należy starannie dobrać dawkę glikokortykosteroidów w terapii zastępczej, aby uniknąć jakiegokolwiek wpływu hamującego wzrost. Hormon wzrostu zmniejsza przemianę kortyzonu w kortyzol i może ujawnić wcześniej niezdiagnozowaną centralną niedoczynność kory nadnerczy lub sprawić, że małe dawki zastępcze glikokortykosteroidów będą nieskuteczne (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań interakcji u dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu wskazują, że podawanie somatropiny może zwiększyć klirens związków, które są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450. Może zwłaszcza wzrastać klirens substancji metabolizowanych przez izoenzym 3A4 cytochromu P450 (np. steroidów płciowych, kortykosteroidów, leków przeciwdrgawkowych i cyklosporyny), co prowadzi do zmniejszenia stężenia tych związków w osoczu. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane.

Patrz także punkt 4.4, w części dotyczącej cukrzycy i zaburzeń czynności tarczycy.

U kobiet przyjmujących zastępczą doustną terapię estrogenową może być niezbędne zastosowanie większej dawki hormonu wzrostu w celu osiągnięcia zamierzonego skutku terapii (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Brak danych klinicznych dotyczących stosowania u kobiet w okresie ciąży. Produkty zawierające somatropinę nie są zalecane kobietom w ciąży oraz kobietom w wieku rozrodczym niestosującym skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania somatropiny u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo czy somatropina przenika do mleka ludzkiego, tym niemniej wchłanianie nienaruszonych białek z żołądka i jelit niemowlęcia wydaje się być mało prawdopodobne. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktów zawierających somatropinę u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Somatropina nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu cechuje zmniejszenie objętości płynów pozakomórkowych. Z chwilą rozpoczęcia leczenia somatropiną deficyt ten zostaje szybko wyrównany. U dorosłych pacjentów często występują działania niepożądane związane z zatrzymywaniem płynów, np. obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, bóle stawów lub mięśni oraz parestezje. Działania te są zwykle łagodne do umiarkowanego, występują w ciągu pierwszych miesięcy leczenia i ustępują samoistnie lub po zmniejszeniu dawki produktu leczniczego. Częstość występowania wymienionych działań niepożądanych zależy od wielkości stosowanej dawki i wieku pacjenta, a prawdopodobnie wiąże się także z wiekiem, w którym pojawił się niedobór hormonu wzrostu. U dzieci takie niepożądane działania występują niezbyt często.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli 2 przedstawione zostały działania niepożądane sklasyfikowane według układów i narządów oraz częstości występowania u dzieci oraz osób dorosłych na następujące kategorie: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10000$ do < 1000)	Bardzo rzadko ($< 1/10000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			(Dzieci) Białaczka†			

Tabela 2: Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10000 do < 1000)	Bardzo rzadko (< 1/10000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						(Dorośli i dzieci) Cukrzyca typu II
Zaburzenia układu nerwowego		(Dorośli) Parestezje* (Dorośli) Zespół cieśni nadgarstka	(Dzieci) Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe (Dzieci) Parestezje*			(Dorośli) Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			(Dzieci) Wysypka**, Świąd**, Pokrzywka**			(Dorośli) Wysypka**, Świąd**, Pokrzywka**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	(Dorośli) Ból stawów*	(Dorośli) Ból mięśni* (Dorośli) Szttywność mięśniowo-szkieletowa* (Dzieci) Ból stawów*	(Dzieci) Ból mięśni*			(Dzieci) Szttywność mięśniowo-szkieletowa*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			(Dorośli i dzieci) Ginekomastia			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	(Dorośli) Obrzęk obwodowy*	(Dzieci) Reakcje w miejscu wstrzyknięcia [§]	(Dzieci) Obrzęk obwodowy*			(Dorośli i dzieci) Obrzęk twarzy* (Dorośli) Reakcje w miejscu wstrzyknięcia [§]

Tabela 2: Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10000 do < 1000)	Bardzo rzadko (< 1/10000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Badania diagnostyczne						(Dorośli i dzieci) Zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi [‡]

*Działania te mają zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego, występują w ciągu pierwszych miesięcy leczenia i ustępują samoistnie lub po zmniejszeniu dawki produktu leczniczego. Częstość występowania wymienionych działań niepożądanych zależy od wielkości dawki, wieku pacjenta, i prawdopodobnie wiąże się także z wiekiem, w którym pojawił się niedobór hormonu wzrostu.

**Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

§ U dzieci zgłaszano często przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

‡ Znaczenie kliniczne jest nieznane.

† Zgłoszona u dzieci z niedoborem hormonu wzrostu leczonych somatropiną. Choroba ta występuje z podobną częstością wśród dzieci bez niedoboru hormonu wzrostu.

U dzieci często występują przemijające reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Zgłaszano rzadkie przypadki łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego oraz cukrzycy typu II.

Zgłaszano, że somatropina zmniejsza stężenie kortyzolu. Kliniczne znaczenie tego działania jest nieznane.

U dzieci leczonych somatropiną z powodu niedoboru hormonu wzrostu zgłaszano przypadki wystąpienia białaczki. Choroba ta występuje z podobną częstością wśród dzieci bez niedoboru hormonu wzrostu.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki nagłych zgonów pacjentów z zespołem Pradera-Williego, u których stosowano somatropinę. Związek przyczynowy nie został jednak ustalony.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zapalenia trzustki u pacjentów leczonych z powodu niedoboru hormonu wzrostu.

U dzieci leczonych hormonem wzrostu zgłaszano przypadki młodzieńczego złuszczenia głowy kości udowej i choroby Legg-Calve-Perthesa. Związek przyczynowy z somatropiną nie został jednak ustalony.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie początkowo może prowadzić do hipoglikemii, a następnie wywołać hiperglikemię.

Długotrwałe przedawkowanie somatropiny może spowodować takie same dolegliwości i objawy, jakie wywołuje nadmierne wytwarzanie hormonu wzrostu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony przedniego płata przysadki i ich analogi, kod ATC: H01A C01.

Somatropina jest silnym hormonem metabolicznym, odgrywającym ważną rolę w przemianie tłuszczów, węglowodanów i białek. U dzieci z endogennym niedoborem hormonu wzrostu somatropina pobudza wzrost liniowy, co przyspiesza wzrastanie. U osób dorosłych, jak również u dzieci, somatropina podtrzymuje prawidłową budowę ciała, utrzymując dodatni bilans azotowy i pobudzając wzrost mięśni szkieletowych, a także przyspieszając przemiany tłuszczu w organizmie. Szczególnie wrażliwa na działanie somatropiny jest tkanka tłuszczowa narządów. Po zwiększeniu lipolizy somatropina zmniejsza wychwyty trójglicerydów przez zapasowe komórki tłuszczowe. Pod wpływem somatropiny wzrasta stężenie IGF-I (insulinopodobnego czynnika wzrostu typu I) i IGFBP3 (białka typu 3 wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu) w surowicy. Ponadto stwierdzono niżej wymienione działania somatropiny:

- Metabolizm tłuszczów: somatropina indukuje powstawanie receptorów dla cholesterolu LDL w wątrobie oraz wpływa na profil lipidów i lipoprotein w surowicy. Ogólnie, podawanie somatropiny pacjentom z niedoborem hormonu wzrostu powoduje spadek stężenia LDL i apolipoproteiny B w osoczu. Można także zaobserwować zmniejszenie poziomu cholesterolu całkowitego w surowicy.
- Metabolizm węglowodanów: somatropina zwiększa insulinemię, ale zazwyczaj nie wpływa na poziom glikemii na czczo. U dzieci z niedoczynnością przysadki mózgowej może występować hipoglikemia na czczo. Stan ten odwracany jest przez somatropinę.
- Przemiana wodno-elektrolitowa: niedoborowi hormonu wzrostu towarzyszy zmniejszenie objętości osocza i płynów pozakomórkowych. Podanie somatropiny szybko zwiększa objętość tych płynów. Somatropina wywołuje retencję sodu, potasu i fosforanów.
- Metabolizm kości: somatropina pobudza metabolizm kości. Długotrwałe stosowanie somatropiny u pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu i osteopenią zwiększa zawartość składników mineralnych, a tym samym gęstość kości w obciążanych (podporowych) miejscach kośćca.
- Sprawność fizyczna: długotrwałe stosowanie somatropiny poprawia siłę mięśni i zwiększa zdolność do wysiłku fizycznego. Somatropina zwiększa także pojemność wyrzutową serca. Mechanizm tego działania nie jest jeszcze wyjaśniony, być może odgrywa w nim pewną rolę zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego.

W badaniach klinicznych u dzieci z opóźnieniem wzrastania wewnątrzmacicznego stosowano dawki 0,033 i 0,067 mg/kg mc. na dobę do momentu osiągnięcia ostatecznego wzrostu. U 56 pacjentów, którzy byli nieprzerwanie leczeni do osiągnięcia wzrostu bliskiego ostatecznemu, obserwowano średnią zmianę

względem wzrostu początkowego +1,90 SD (w grupie 0,033 mg/kg mc. na dobę) i +2,19 SD (w grupie 0,067 mg/kg mc. na dobę). Dane z literatury dotyczące nieleczonych dzieci z opóźnieniem wzrastania wewnątrzmacicznego donoszą o samoistnej późnej intensyfikacji wzrostu rzędu +0,5 SD.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dostępność biologiczna podskórnie podanej somatropiny wynosi około 80% zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu. Po podskórnym podaniu 0,035 mg/kg mc. somatropiny maksymalne stężenie w osoczu C_{max} osiąga wartość 13–35 ng/ml po t_{max} 3–6 godzin.

Eliminacja

U dorosłych pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu średni końcowy okres półtrwania somatropiny po podaniu dożylnym wynosi około 0,4 godziny, natomiast po podaniu podskórnym 2–3 godziny. Różnica ta prawdopodobnie wynika z powolnego wchłaniania produktu leczniczego z miejsca podskórnego wstrzyknięcia.

Poszczególne podgrupy pacjentów

Wydaje się, że całkowita dostępność biologiczna somatropiny po podaniu podskórnym jest podobna u mężczyzn i kobiet.

Brak dokładnych informacji o farmakokinetyce somatropiny u osób w podeszłym wieku i u dzieci, u osób różnego pochodzenia etnicznego oraz w przypadku niewydolności nerek, wątroby lub serca.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu ogólnego, miejscowej tolerancji i toksycznego wpływu na rozrodczość nie zaobserwowano działania istotnego klinicznie. W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono powstawania mutacji genów ani wpływu na pojawianie się aberracji chromosomalnych.

W jednym badaniu *in vitro* po dodaniu radiomimetycznie działającej bleomycyny zaobserwowano zwiększenie łamliwości chromosomów limfocytów pobranych od pacjentów długotrwale leczonych somatropiną. Znaczenie kliniczne tej obserwacji nie jest jasne.

W innym badaniu nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania anomalii chromosomalnych w limfocytach pochodzących od pacjentów długotrwale leczonych somatropiną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicyna, mannitol, sodu diwodorofosforan jednowodny (w przeliczeniu na bezwodny), sodu wodorofosforan dwunastowodny (w przeliczeniu na bezwodny), m-krezol, woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy.

Po rekonstytucji roztwór należy zużyć w ciągu 4 tygodni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze 2°C-8°C (w lodówce), nie zamrażać. Produkt leczniczy może być przechowywany w temperaturze poniżej 25°C przez jeden miesiąc. Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po rekonstytucji:

Roztwór należy przechowywać w temperaturze 2°C-8°C (w lodówce), nie zamrażać. Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Genotropin 5,3:

- Jeden lub pięć dwukomorowych wkładów szklanych (typu I). Wkład zamykany od dołu gumowym tłokiem, a z góry aluminiowym kapslem z gumowym dyskiem. Wkład zawiera w przedniej komorze 6,1 mg (18,4 j.m.) somatropiny i rozpuszczalnik w tylnej komorze. Po rozpuszczeniu, w 1 mililitrze gotowego do użycia roztworu znajduje się 5,3 mg (16 j.m.) somatropiny.
- Jeden lub pięć jednorazowych, wielodawkowych wstrzykiwaczy GoQuick (oznaczonych kolorem niebieskim) zawierających dwukomorowy wkład szklany (typu I), zamykany od dołu gumowym tłokiem, a z góry aluminiowym kapslem z gumowym dyskiem. Umieszczony fabrycznie we wstrzykiwaczu wkład zawiera w przedniej komorze 6,1 mg (18,4 j.m.) somatropiny i rozpuszczalnik (1 ml) w tylnej komorze. Po rozpuszczeniu, w 1 mililitrze gotowego do użycia roztworu znajduje się 5,3 mg (16 j.m.) somatropiny.

Genotropin 12:

- Jeden lub pięć dwukomorowych wkładów szklanych (typu I). Wkład zamykany od dołu gumowym tłokiem, a z góry aluminiowym kapslem z gumowym dyskiem. Wkład zawiera w przedniej komorze 13,8 mg (41,4 j.m.) somatropiny i rozpuszczalnik w tylnej komorze. Po rozpuszczeniu, w 1 mililitrze gotowego do użycia roztworu znajduje się 12 mg (36 j.m.) somatropiny.
- Jeden lub pięć jednorazowych, wielodawkowych wstrzykiwaczy GoQuick (oznaczonych kolorem purpurowym) zawierających dwukomorowy wkład szklany (typu I), zamykany od dołu gumowym tłokiem, a z góry aluminiowym kapslem z gumowym dyskiem. Umieszczony fabrycznie we wstrzykiwaczu wkład zawiera w przedniej komorze 13,8 mg (41,4 j.m.) somatropiny i rozpuszczalnik (1 ml) w tylnej komorze. Po rozpuszczeniu, w 1 mililitrze gotowego do użycia roztworu znajduje się 12 mg (36 j.m.) somatropiny.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór przygotowuje się poprzez skrócenie urządzenia wstrzykującego Genotropin Pen lub wstrzykiwacza GoQuick powodujące zmieszanie się proszku z rozpuszczalnikiem. Należy rozpuścić proszek, wykonując delikatne, powolne, rotacyjne ruchy. Nie wstrząsać roztworu podczas jego przygotowywania, ponieważ może to spowodować denaturację substancji czynnej. Przygotowany roztwór jest praktycznie bezbarwny lub lekko opalizujący. Przed zastosowaniem należy sprawdzić wygląd roztworu. Tylko roztwór przezroczysty i bez widocznych cząstek może być użyty.

Genotropin Pen: Należy zapoznać się z instrukcją stosowania dołączoną do wstrzykiwacza.

Genotropin GoQuick: Nie należy wymieniać umieszczonych fabrycznie wkładów. Należy zapoznać się z Ulotką dla Pacjenta zawierającą instrukcję stosowania wstrzykiwacza.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Genotropin 5,3: R/ 6710
Genotropin 12: 7718

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Genotropin 5,3; Genotropin 12
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 czerwca 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 marca 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO