

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GENOTROPIN 16 IU (5,3 mg) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

GENOTROPIN 36 IU (12 mg) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Somatropin je DNA- rekombinantní lidský růstový hormon produkováný buňkami *E. coli*.

1) GENOTROPIN 16 IU (5,3 mg) tvoří prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok s konzervační přísadou. Jedna náplň obsahuje 16 IU (5,3 mg) somatropinu. Po rozpuštění je koncentrace somatropinu 5,3 mg/ml.

2) GENOTROPIN 36 IU (12 mg) tvoří prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok s konzervační přísadou. Jedna náplň obsahuje 36 IU (12 mg) somatropinu. Po rozpuštění je koncentrace somatropinu 12 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Popis přípravku: prášek pro injekční roztok - bílý lyofilizát
rozpouštědlo - čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Pediatrická populace

Poruchy růstu způsobené nedostatečnou sekrecí růstového hormonu (growth hormone deficiency, GHD) a poruchy růstu spojené s Turnerovým syndromem nebo s chronickou renální insuficiencí.

Poruchy růstu (současná směrodatná odchylka růstu (SDS) $< -2,5$ a upravená rodičovská směrodatná odchylka růstu < -1) u dětí malého vzrůstu, které se narodily malé na svůj gestační věk (SGA), s porodní hmotností a/nebo délkou pod $-2SD$, u kterých se nedostavil růstový výšvih /catch-up growth/ (HV SDS < 0 během posledního roku) do 4 let věku nebo později.

U syndromu Prader-Willi (PWS) ke zlepšení růstu a skladby těla. Diagnóza PWS má být potvrzena příslušnými genetickými testy.

Dospělí

Substituční terapie u dospělých s výrazným deficitem růstového hormonu.

Vznik v dospělém věku: Pacienti, kteří trpí těžkým nedostatkem růstového hormonu spojeným s nedostatkem dalších hormonů v důsledku známého hypothalamického nebo hypofyzárního onemocnění, a kteří mají nedostatek nejméně jednoho dalšího hypofyzárního hormonu s výjimkou prolaktinu. U těchto pacientů má být proveden vhodný dynamický test za účelem potvrzení nebo vyloučení deficitu růstového hormonu.

Vznik v dětském věku: Pacienti, kteří měli v dětství GHD v důsledku kongenitálních, genetických, získaných nebo idiopatických příčin. U pacientů se vznikem deficitu růstového hormonu v dětství je nutné znovu zhodnotit sekreční schopnost růstového hormonu po ukončení axiálního růstu. U pacientů s velkou pravděpodobností přetrvávajícího GHD, např. z kongenitálních příčin nebo sekundárního GHD v důsledku hypothalamicko-hypofyzárního onemocnění či zranění, mající koncentraci IGF-I SDS < -2, může být GHD považován za prokázaný. Všichni ostatní pacienti musí podstoupit měření hladin IGF-I a jeden test stimulace růstového hormonu.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování je individuální.

Injekce se podává subkutánně a místo vpichu se má střídát, aby se předešlo atrofii tukové tkáně.

Poruchy růstu u dětí vyvolané nedostatečnou sekrecí růstového hormonu: Obvykle se doporučuje dávka 0,025-0,035 mg/kg těl. hmotnosti/den nebo 0,7-1,0 mg/m² těl. povrchu/den. Používají se i vyšší dávky.

Pokud výskyt GHD u dětí přetrvává do dospívání, je nutné v léčbě pokračovat až do dosažení úplného tělesného vývoje (např. skladba těla, kostní hmota). Pro účely sledování je jedním z terapeutických cílů během přechodného období dosažení normálních nejvyšších hodnot kostní hmoty definovaných jako T skóre > -1 (t.j. normální nejvyšší hodnoty kostní hmoty u dospělých standardizované k průměru, měřené denzitometricky metodou DEXA, beroucí v úvahu pohlaví a etnickou příslušnost). Dávkování viz níže.

U syndromu Prader-Willi u dětí je ke zlepšení růstu a skladby těla doporučována dávka od 0,035 mg/kg tělesné hmotnosti/den nebo 1,0 mg/m² tělesného povrchu/den. Nemá být překročena denní dávka 2,7 mg. Léčba nemá být používána u dětí s rychlostí růstu menší než 1 cm za rok a téměř uzavřenými epifýzami.

Poruchy růstu u Turnerova syndromu: Doporučená dávka je 0,045-0,050 mg/kg těl. hmotnosti/den nebo 1,4 mg/m² těl. povrchu/den.

Poruchy růstu při chronické renální insuficienci: Doporučuje se dávka 0,045-0,050 mg/kg těl. hmotnosti/den, nebo 1,4 mg/m² těl. povrchu/den. Pokud je rychlost růstu nedostatečná, mohou být dávky zvýšeny. Po pľiroční léčbě je možné dávky upravit.

Poruchy růstu u dětí malého vzrůstu, které se narodily malé na svůj gestační věk (SGA): Zpravidla je doporučena dávka 0,035 mg/kg tělesné hmotnosti/den (1 mg/m² tělesného povrchu/den), dokud není dosaženo konečné výšky (viz 5.1). Léčba má být ukončena po prvním roce, jestliže SDS rychlosti růstu je pod +1. Léčba má být ukončena, je-li rychlost růstu < 2 cm/rok, a kostní věk je > 14 let (dívky) nebo > 16 let (chlapci), což odpovídá uzávěru epifyzárních růstových štěrbin, je-li potřeba potvrzení.

DOPORUČENÉ DÁVKOVÁNÍ U DĚTÍ:

Indikace	mg/kg těl. hmotnosti	mg/m ² těl. povrchu
	dávka/den	dávka/den
Deficit růstového hormonu u dětí	0,025-0,035	0,7-1,0
Syndrom Prader-Willi u dětí	0,035	1,0
Turnerův syndrom	0,045-0,050	1,4
Chronická renální insuficience	0,045-0,050	1,4
Děti s SGA	0,035	1,0

Dospělí pacienti s deficitem růstového hormonu:

U pacientů, u nichž pokračuje léčba GHD vzniklého v dětském věku, je doporučená dávka 0,2 – 0,5 mg denně. Dávka se postupně zvyšuje nebo snižuje podle individuálních potřeb pacienta, určených dle koncentrací IGF-I.

Léčba pacientů s GHD vzniklým v dospělém věku má být započata nízkými dávkami, 0,15 – 0,3 mg denně. Dávka má být postupně zvyšována podle individuálních potřeb pacienta, určených dle koncentrací IGF-I (insulin like growth factor).

V obou případech by cílem terapie měla být koncentrace IGF-I v rozmezí 2 SDS průměrně korigováno podle věku. Pacientům s normální koncentrací IGF-I na začátku terapie má být podáván růstový hormon až do dosažení horní hranice normálního rozmezí IGF-I, a to by nemělo být vyšší než 2 SDS. Titraci dávky lze provádět dle klinické odpovědi a nežádoucích účinků. Je známo, že u některých pacientů s GHD se hladiny IGF-I nenormalizují, přestože je klinická odpověď těchto pacientů dobrá a není tedy třeba zvyšování dávek. Udržovací denní dávka zřídka překračuje 1,0 mg denně. Ženy mohou vyžadovat vyšší dávky než muži, přičemž muži v průběhu času vykazují zvyšující se citlivost vůči IGF-I. To znamená, že existuje riziko, že ženy, zejména na perorální estrogenové léčbě, budou poddávkovány, zatímco muži budou léčeni nadměrně.

Správnost dávkování růstového hormonu má proto být kontrolována každých šest měsíců. Stejně jako normální fyziologická produkce růstového hormonu klesá s věkem, snižuje se i potřebná velikost dávky. U pacientů starších 60 let se léčba zahajuje dávkou 0,1 – 0,2 mg denně a postupně se zvyšuje podle potřeb každého pacienta. Má být užívána minimální účinná dávka. Denní udržovací dávka u těchto pacientů zřídka přesahuje 0,5 mg denně.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Somatropin se nesmí používat v případě prokázání nádorové aktivity. Intrakraniální nádory musí být inaktivní a před zahájením léčby růstovým hormonem musí být protinádorová léčba ukončena. Léčba má být ukončena v případě průkazu nádorového růstu.

GENOTROPIN se nesmí používat k podpoře růstu u dětí s uzavřenými epifýzami.

Pacientům v akutním kritickém stavu, s komplikacemi, vzniklými v souvislosti s otevřenou operací srdce, břišní operací, mnohočetným poúrazovým traumatem nebo při akutním respiračním selhávání se GENOTROPIN nesmí podávat (informace pro pacienty, kteří mají substituční léčbu, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Diagnózu stanoví a léčbu přípravkem GENOTROPIN zahajuje a vede lékař s příslušnou kvalifikací a zkušeností v diagnostice a léčbě pacientů s terapeutickou indikací k použití růstového hormonu.

Myozitida je velmi vzácným nežádoucím účinkem, která může mít souvislost s konzervační látkou metakresol. Pokud se objeví myalgie nebo neúměrná bolest v místě vpichu, je třeba brát v úvahu myozitidu a v případě, že je potvrzena, je třeba použít GENOTROPIN bez metakresolu.

Maximální doporučená denní dávka nemá být překročena (viz bod 4.2).

Citlivost na inzulin

Somatropin může snížit citlivost na inzulin. Při zahájení léčby somatropinem u pacientů s diabetem mellitem se může stát, že je potřeba upravit dávku inzulinu. Pacienty s diabetem, glukózovou intolerancí nebo dalšími rizikovými faktory diabetu je nutné během léčby somatropinem pečlivě sledovat.

Funkce štítné žlázy

Léčba růstovým hormonem zvyšuje extratyreoidální konverzi T4 na T3, která může vést ke snížení sérové hladiny T4 a zvýšení sérové koncentrace T3. Ačkoliv hladina periferních tyreoidálních hormonů zůstává u většiny zdravých jedinců v rozmezí referenčních hodnot, u pacientů s centrální subklinickou hypothyreózou se teoreticky může hypothyreóza objevit. Z toho důvodu je nutné sledovat funkci štítné žlázy u všech pacientů. U pacientů s hypopituitarismem užívajících standardní substituční léčbu, je nutné pečlivě sledovat případný účinek růstového hormonu na funkci štítné žlázy.

Hypoadrenalismus

Nasazení léčby somatropinem může mít za následek inhibici 11 β HSD-1 a snížení sérové koncentrace kortisolu. U pacientů léčených somatropinem, může být odhalen dříve nediagnostikovaný centrální (sekundární) hypoadrenalismus vyžadující substituční léčbu glukokortikoidy. Navíc pacienti léčení substituční léčbou glukokortikoidy pro dříve diagnostikovaný hypoadrenalismus mohou vyžadovat po zahájení léčby somatropinem zvýšení jejich udržovacích nebo stresových dávek (viz bod 4.5).

Současné použití s perorální estrogenovou léčbou

Pokud žena používající somatropin zahájí perorální estrogenovou léčbu, může být nutné zvýšit dávku somatropinu, aby se udržela hladina sérového IGF-1 v rozmezí normálních hodnot odpovídajících věku. Naopak, pokud žena léčená somatropinem přestane užívat perorální estrogenovou léčbu, může být nutné snížit dávku somatropinu, aby se předešlo přebytku růstového hormonu a/nebo k nežádoucím účinkům (viz bod 4.5).

Pokud je deficece růstového hormonu sekundárním projevem léčby maligního procesu, doporučuje se sledovat známky možného relapsu maligního onemocnění. U pacientů léčených somatropinem, kteří v dětství prodělali nádorové onemocnění, bylo hlášeno zvýšené riziko sekundárního novotvaru. Z těchto sekundárních novotvarů byly nejčastější intrakraniální nádory, především meningiomy u pacientů, kteří podstoupili ozařování hlavy pro jejich prvotní novotvar.

U pacientů s endokrinními poruchami, k nimž patří i deficit růstového hormonu, může častěji docházet ke vzniku sklouznutí femorální epifyzy než u běžné populace. Každé dítě, které během léčby růstovým hormonem začne kulhat, musí být klinicky vyšetřeno.

Benigní intrakraniální hypertenze

Při těžkých nebo často se opakujících bolestech hlavy, poruchách zraku, nauze a/nebo zvracení se doporučuje vyšetřením očního pozadí ověřit, zda nevznikl edém papily. Potvrdí-li se přítomnost edému, je nutno zvážit diagnózu benigní intrakraniální hypertenze, a, pokud by to bylo nutné, léčbu růstovým hormonem přerušit. V současné době není dostatek údajů, které by napomohly v klinickém rozhodování u pacientů, u nichž intrakraniální hypertenze ustoupila. Pokud se léčba růstovým hormonem obnoví, je nezbytné pečlivě sledovat znovuoobjevení symptomů intrakraniální hypertenze.

Leukémie

U malého počtu pacientů s nedostatkem růstového hormonu, z nichž někteří byli léčeni somatropinem, byla hlášena leukémie. Nebylo ale prokázáno, že by se incidence leukémie zvyšovala u pacientů používajících růstový hormon bez predisponujících faktorů.

Protilátky

Při užívání všech přípravků obsahujících somatropin se u malého počtu pacientů mohou vytvořit protilátky proti přípravku GENOTROPIN. GENOTROPIN způsobil tvorbu protilátek přibližně u 1 % pacientů. Vazebná kapacita těchto protilátek byla nízká a nebyla spojena s klinickými změnami. Test na protilátky proti somatropinu je nutné provést v případech, kdy pacient vykazuje nevysvětlitelný nedostatek odpovědi na léčbu.

Starší pacienti

Zkušenost u pacientů starších 80 let je omezená. Starší pacienti mohou být citlivější na účinek přípravku GENOTROPIN, a proto mohou být náchylnější k výskytu nežádoucích účinků.

Akutní kritický stav

Účinek přípravku GENOTROPIN při zotavování byl sledován ve dvou placebem kontrolovaných studiích u 522 kriticky nemocných dospělých s komplikacemi po otevřené operaci srdce, břišní operaci, mnohočetném úrazovém traumatu nebo s akutním respiračním selháním. Mortalita byla vyšší u pacientů léčených dávkou 5,3 nebo 8 mg přípravku GENOTROPIN v porovnání s placebem v poměru 42 % ku 19 %. Na základě této informace tito pacienti nemají být léčeni přípravkem GENOTROPIN. Vzhledem k nedostatku informací o bezpečnosti substituční léčby růstovým hormonem u pacientů v akutním, kritickém stavu, je třeba uvážit přínos dalšího pokračování léčby v porovnání s možným rizikem.

U všech pacientů s jiným nebo podobným akutním kritickým onemocněním je třeba přínos léčby přípravkem GENOTROPIN zvážit v porovnání s možným rizikem.

Pankreatitida

Přestože k tomu dochází vzácně, je nutné u pacientů léčených somatropinem vzít v úvahu pankreatitidu, zvláště u dětí, které zaznamenají bolest břicha.

Syndrom Prader-Willi (PWS)

U pacientů se syndromem Prader-Willi musí být léčba vždy spojena s dietou s nižším příjmem kalorií.

Byla hlášena úmrtí spojená s používáním růstového hormonu u pediatrických pacientů s PWS, kteří měli jeden nebo více z následujících rizikových faktorů: těžká obezita (u pacientů překračujících poměr váha/výška o 200 %), poškození dýchacích cest nebo spánková apnoe v anamnéze, nebo neidentifikovaná respirační infekce. Pacienti s jedním nebo více z těchto faktorů mohou mít zvýšené riziko.

Před zahájením léčby somatropinem u pacientů s PWS je třeba vyhodnotit příznaky obstrukce horních cest dýchacích, spánkové apnoe nebo respirační infekce.

Jsou-li během hodnocení obstrukce horních cest dýchacích zaznamenány patologické nálezy, je třeba dítě před zahájením léčby růstovým hormonem odkázat na ORL odborníka k léčbě a vyřešení dýchací poruchy.

Spánková apnoe má být před nasazením růstového hormonu zjišťována metodami, jako je polysomnografie nebo celonoční oxymetrie a při podezření na spánkovou apnoe je třeba sledování.

Objeví-li se během léčby somatropinem u pacienta známky obstrukce horních cest dýchacích (včetně začátku nebo zesílení chrápaní), je třeba léčbu ukončit a provést ORL vyšetření.

Všechny pacienty s PWS je třeba monitorovat při podezření na spánkovou apnoe.

U pacientů je třeba monitorovat známky infekcí dýchacích cest, které je třeba co nejdříve diagnostikovat a aktivně léčit.

U všech pacientů s PWS je nutná efektivní kontrola tělesné hmotnosti před a během léčby růstovým hormonem.

U pacientů s PWS je častá skolióza. Skolióza může postupovat u jakéhokoliv dítěte během rychlého růstu. Známky skoliózy mají být sledovány během léčby.

Zkušenosti s dlouhodobou léčbou dospělých a pacientů s PWS jsou omezené.

Děti malého vzrůstu, které se narodily malé na svůj gestační věk

U dětí malého vzrůstu, které se narodily malé na svůj gestační věk (SGA), mají být před zahájením léčby vyloučeny ostatní zdravotní důvody nebo léčebné postupy, které by mohly vysvětlovat poruchu růstu.

U dětí s SGA je doporučeno změřit hladinu inzulinu nalačno a glykemii před zahájením léčby a poté kontrolovat jednou ročně. U pacientů se zvýšeným rizikem diabetu mellitu (např. rodinná anamnéza diabetu, obezita, závažná inzulinová rezistence, akantóza) má být proveden perorální glukózový toleranční test (OGTT). Objeví-li se zřetelný diabetes, růstový hormon nemá být podáván.

U dětí s SGA je doporučeno před zahájením léčby změřit hladinu IGF-I a kontrolovat ji dvakrát ročně po zahájení léčby. Jestliže v opakovaných vyšetřeních hladina IGF-I překročí +2 SD ve srovnání s referenčními hodnotami pro věk a stav puberty, poměr IGF-I/IGFBP-3 má být brán v úvahu při úpravě dávky.

Zkušenosti se zahájením léčby pacientů s SGA na počátku puberty jsou omezené. Proto není doporučeno zahajovat léčbu u pacientů na počátku puberty. Zkušenosti u pacientů se Silver-Russell syndromem jsou omezené.

Růstové přírůstky získané v průběhu léčby růstovým hormonem pacientů s SGA mohou být částečně ztraceny, je-li léčba zastavena před dosažením konečné výšky.

Chronická renální insuficience

Při chronické renální insuficienci je pro zahájení léčby rozhodující, zda renální funkce poklesla až pod 50 % normálního stavu. K ověření míry poruchy růstu je třeba jej sledovat celý jeden rok před nasazením terapie. Má předcházet i konzervativní léčba renální insuficience (včetně sledování acidózy, hyperparathyreoidismu a stavu výživy) a má se v ní pokračovat i v průběhu léčby. Při transplantaci ledvin je nutno léčbu přerušit.

Dosud nejsou k dispozici údaje o konečné výšce u pacientů s chronickou renální insuficiencí léčených přípravkem GENOTROPIN.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současná léčba glukokortikoidy snižuje růst podporující účinek přípravků obsahujících somatotropin. Pacientům s deficitem ACTH má být náhradní léčba glukokortikoidy pečlivě upravena, aby se předešlo inhibičnímu účinku na růst. U pacientů léčených glukokortikoidy je proto třeba pečlivě sledovat růst, aby bylo možné zjistit dopad léčby glukokortikoidy na růst.

Růstový hormon snižuje přeměnu kortisonu na kortizol a může odhalit dříve nediagnostikovaný centrální hypoadrenalismus nebo způsobit neúčinnost nízkých dávek substitučních glukokortikoidů (viz bod 4.4).

Data z interakční studie s dospělými pacienty s deficitem růstového hormonu naznačují, že podávání somatotropinu může zvyšovat clearance sloučenin, které jsou metabolizovány izoenzymy cytochromu P450. Clearance látek metabolizovaných cytochromem P450 3A4 (např. hormony pohlavních žláz, kortikosteroidy, antikonvulziva a cyklosporin) může být obzvláště zvýšená a může vést k nižším plazmatickým hladinám těchto látek. Klinický význam těchto údajů není znám.

Pro údaje o diabetu mellitu a poruchách štítné žlázy viz též bod 4.4.

U žen užívajících perorální estrogenovou substituci mohou být k dosažení léčebného cíle nutné vyšší dávky růstového hormonu (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje získané ze studií se zvířaty nejsou dostatečné ke stanovení účinku na těhotenství, embryofetální vývoj, porod nebo poporodní vývoj (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici klinické studie s těhotnými ženami. Proto se v průběhu těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které neužívají antikoncepci, nedoporučuje používání přípravků obsahujících somatropin.

Kojení

U kojících žen nebyly provedeny žádné klinické studie s přípravky obsahujícími somatropin. Není známo, zda se somatropin vylučuje do mateřského mléka; je však velmi nepravděpodobné, že by v zažívacím traktu kojence mohlo docházet ke vstřebávání intaktního proteinu. Při podávání přípravku obsahujícího somatropin kojícím ženám je nutná opatrnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyl pozorován žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Pro pacienty s deficitem růstového hormonu je charakteristický deficit extracelulárního objemu. Po zahájení léčby somatropinem se tento deficit rychle upravuje. U dospělých pacientů jsou časté nežádoucí účinky vyplývající z retence tekutin, jako je např. periferní edém, edém obličeje, ztuhlost kosterního svalstva, artralgie/myalgie a parestezie. Všeobecně tyto nežádoucí účinky jsou mírné až střední, vznikají v průběhu prvního měsíce léčby a polevují spontánně nebo se snižováním dávky.

Výskyt těchto nežádoucích účinků je úměrný podávané dávce, věku pacienta a pravděpodobně nepřímo úměrný věku pacienta v době vzniku deficitu růstového hormonu. U dětí jsou takové nežádoucí účinky vzácné.

U 1 % pacientů vedl GENOTROPIN k tvorbě protilátek. Vazebná kapacita těchto protilátek byla nízká a nebyla spojena s klinickými změnami, viz bod 4.4.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky seřazené podle tříd orgánových systémů a frekvence u dětí a dospělých, na základě následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Velmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$	Velmi vzácné $< 1/10\ 000$	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			(děti) Leukémie [†]			
Poruchy metabolismu a výživy						(dospělí a děti) Diabetes mellitus typu 2

Tabulka 1: seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Vzácné ≥ 1/10 000 až < 1/1 000	Velmi vzácné < 1/10 000	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy nervového systému		(dospělí) Parestezie* (dospělí) Syndrom karpálního tunelu	(děti) Benigní intrakraniální hypertenze (děti) Parestezie*			(dospělí) Benigní intrakraniální hypertenze (dospělí a děti) Bolest hlavy
Poruchy kůže a podkožní tkáně			(děti) Vyrážka**, Pruritus**, Urtikarie**			(dospělí) Vyrážka**, Pruritus**, Urtikarie**
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	(dospělí) Artralgie*	(dospělí) Myalgie* (dospělí) Ztuhlost kosterního svalstva* (děti) Artralgie*	(děti) Myalgie*			(děti) Ztuhlost kosterního svalstva*
Poruchy reprodukčního systému a prsu			(dospělí a děti) Gynekomastie			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	(dospělí) Periferní edém *	(děti) Reakce v místě injekce §	(děti) Periferní edém *			(dospělí a děti) Edém obličeje* (dospělí) Reakce v místě injekce §
Vyšetření						(dospělí a děti) Snížená hladina kortizolu v krvi ‡

* Všeobecně jsou tyto nežádoucí účinky mírné až středně závažné, vznikají v průběhu prvního měsíce léčby a polevují spontánně nebo se snižováním dávky. Výskyt těchto nežádoucích účinků je úměrný podávané dávce, věku pacienta a pravděpodobně nepřímo úměrný věku pacienta v době vzniku deficitu růstového hormonu.

** Nežádoucí účinky identifikované po uvedení na trh

§ U dětí byly hlášeny přechodné reakce v místě injekce.

‡ Klinický význam není znám.

† Hlášeno u dětí s deficitem růstového hormonu léčených somatropinem, ale výskyt se zdá být obdobný jako u dětí bez deficitu růstového hormonu.

Snížené hladiny sérového kortizolu

Byly hlášeny případy, kdy somatropin snížil hladinu sérového kortizolu, pravděpodobně působením na bílkovinnové nosiče nebo zvýšenou jaterní clearancí. Klinický význam těchto nálezů může být limitovaný, přesto se doporučuje před zahájením léčby přípravkem GENOTROPIN optimalizovat substituční léčbu kortikosteroidy.

Syndrom Prader-Willi

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny vzácné případy náhlého úmrtí u pacientů postižených PWS léčených somatropinem, přestože příčinný vztah nebyl prokázán.

Leukémie

U dětí s deficitem růstového hormonu, z nichž některé byly léčeny somatropinem a byly zahrnuty do sledování po uvedení přípravku na trh, byly hlášeny případy leukémie. Nebylo ale prokázáno zvýšené riziko leukémie bez predisponujících faktorů, jako jsou ozařování mozku nebo hlavy.

Sklouznutí horní femorální epifýzy a Perthesova nemoc

U dětí léčených růstovými hormony bylo hlášeno sklouznutí horní femorální epifýzy a Perthesova nemoc. Sklouznutí horní femorální epifýzy se častěji objevuje v případě endokrinních poruch a Perthesova nemoc je častější v případě malého věku. Není však známo, zda tyto 2 patologie jsou či nejsou častější při léčbě somatropinem. Jejich diagnózu je třeba brát v úvahu u dětí s diskomfortem nebo bolestí v kyčli nebo koleni.

Jiné nežádoucí účinky léčivého přípravku

Za jiné nežádoucí účinky léčivého přípravku lze považovat účinky lékové skupiny somatropinu, například možnou hyperglykémii způsobenou sníženou citlivostí na inzulín, sníženou hladinu volného tyroxinu a benigní intrakraniální hypertenzi.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky:

Akutní předávkování by zpočátku mohlo vyvolat hypoglykémii a následně pak hyperglykémii.

Dlouhodobé předávkování by mohlo způsobit projevy a příznaky shodné se známými účinky nadbytku lidského růstového hormonu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormony předního laloku hypofýzy a analoga, ATC kód: H01AC01

Somatropin je účinný metabolický hormon důležitý pro metabolismus lipidů, cukrů a bílkovin. U dětí s nepřiměřenou sekrecí endogenního růstového hormonu somatropin stimuluje a urychluje pravidelný růst.

U dospělých, stejně tak jako u dětí, udržuje somatropin normální skladbu těla zvyšováním retence dusíku, stimulací nárůstu kosterního svalstva a mobilizací tělesného tuku. Viscerální tuková tkáň je částečně citlivá na somatropin. Kromě zvýšené lipolýzy navíc snižuje somatropin ukládání triacylglycerolů do tukových zásob. Sérové koncentrace IGF-I (inzulin-like growth factor – I), IGFBP3 (inzulin-like growth factor binding protein 3) se účinkem somatropinu zvyšují. Kromě toho se prokázalo následující působení:

Metabolizmus tuků

Somatropin indukuje jaterní LDL cholesterolové receptory a ovlivňuje profil sérových lipidů a lipoproteinů.

Obecně podávání somatropinu pacientům s deficitem růstového hormonu vede ke snižování sérového LDL a apolipoproteinu B. Může se projevit i snížení celkového cholesterolu v séru.

Metabolizmus cukrů

Somatropin zvyšuje hladinu inzulínu, ale hladina glukózy při hladovění se obvykle nemění. Děti s hypopituitarismem mohou mít hypoglykemii nalačno. Tyto stavy se po somatropinu upravují.

Metabolizmus vody a minerálů

Nedostatek růstového hormonu je spojován se sníženým plazmatickým a extracelulárním objemem. Po léčbě somatropinem dochází k jejich rychlému zvýšení. Somatropin vyvolává retenci natria, kalia a fosforu.

Metabolizmus kostí

Somatropin zvyšuje kostní obrat. Dlouhodobé podávání somatropinu pacientům s deficitem růstového hormonu s osteopenií vede ke zvýšení BMC a BMD v kostech a zvýšení v místech, kde dochází k zátěži.

Fyzická schopnost

Svalová síla a fyzická schopnost se zlepšuje po dlouhodobé léčbě somatropinem. Somatropin také zvyšuje srdeční výdej, ale mechanismus nebyl dosud objasněn. K tomuto účinku může přispívat snížená periferní vaskulární rezistence.

V klinických studiích u dětí s SGA byla v léčbě užita dávka 0,033 a 0,067 mg/kg tělesné hmotnosti denně až do dosažení konečné výšky. U 56 pacientů, kteří byli léčeni nepřetržitě a dosáhli (téměř) konečnou výšku, byla průměrná změna výšky oproti výchozí hodnotě na počátku léčby +1,90 SDS (0,033mg/kg tělesné hmotnosti denně) a +2,19 SDS (0,067 mg/kg tělesné hmotnosti denně). Literární data týkající se neléčených dětí s SGA bez časného spontánního růstového výšvihu (catch-up) ukazují na opoždění růstu o 0,5 SDS.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biologická dostupnost podkožně podaného somatropinu je přibližně 80 % u zdravých dobrovolníků i u pacientů s deficitem růstového hormonu.

Po subkutánním podání 0,035 mg/kg somatropinu bylo stanoveno v plazmě C_{max} v rozmezí 13-35 ng/ml a t_{max} 3-6 hodin.

Eliminace

Po intravenózním podání somatropinu u dospělých s deficitem růstového hormonu je průměrný konečný poločas přibližně 0,4 hodin. Po subkutánním podání se však dosáhne poločasu za 2-3 hodiny. Zjištěný rozdíl je pravděpodobně způsoben zpomalenou absorpcí z místa injekce po subkutánním podání.

Subpopulace

Po subkutánní injekci se zdá být absolutní biologická dostupnost somatropinu stejná u mužů i u žen.

Informace o farmakokinetice somatropinu u geriatrické a dětské populace, různých ras a u pacientů s renální, hepatální nebo kardiální insuficiencí jsou buď nedostatečné, nebo nekompletní.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích na celkovou toxicitu, místní snášenlivost a reprodukční toxicitu nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky.

In vitro a *in vivo* studie genotoxicity na genové mutace a indukci chromozomálních aberací byly negativní.

Zvýšená chromozomální fragilita byla pozorována v jedné *in vitro* studii na lymfocytech pacientů dlouhodobě léčených somatropinem, po podání radiomimetického léku bleomycin. Klinický význam tohoto nálezu není jasný.

V jiné studii nebyl pozorován nárůst chromozomálních abnormalit na lymfocytech pacientů, kteří byli dlouhodobě léčeni somatropinem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Glycin, dihydrogenfosforičnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, mannitol.

Rozpouštědlo: Voda pro injekci, metakresol, mannitol.

6.2 Inkompatibility

Z důvodu absence studií kompatibility nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

Po rozpuštění:

Přípravek je po rozpuštění možné uchovávat po dobu 28 dnů v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Před rozpuštěním:

Uchovávejte v chladničce (při teplotě 2 °C – 8 °C), nebo po dobu nejdéle 1 měsíce při teplotě do 25 °C. Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po rozpuštění:

Uchovávejte v chladničce (při teplotě 2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Uchovávání rozpuštěného přípravku viz bod 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Prášek a 1 ml rozpouštědla jsou obsaženy v dvoukomorové zásobní vložce ze skla třídy I, komora s rozpouštědlem je uzavřena pryžovým pístem a komora s lyofilizátem je uzavřena pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem. Vícedávková vložka je určena pro použití s aplikátorem GenotropinPen pro

opakované použití nebo je součástí vícedávkového předplněného pera GoQuick pro jednorázové použití.

Pera GenotropinPen jsou barevně označena a musí být používána s vložkami odpovídající barvy. Modré pero GenotropinPen 5,3 se používá s modrou vložkou 5,3. Fialové pero GenotropinPen 12 se používá s fialovou vložkou 12.

Předplněné pero GoQuick 5,3 je označeno modře a předplněné pero GoQuick 12 je označeno fialově.

Velikost balení

1 dvoukomorová zásobní vložka s lyofilizátem i s rozpouštědlem (pro použití s aplikátorem GenotropinPen)

5 dvoukomorových zásobních vložek s lyofilizátem i s rozpouštědlem (pro použití s aplikátorem GenotropinPen)

1 předplněné pero GoQuick (obsahující dvoukomorovou zásobní vložku)

5 předplněných per GoQuick (obsahující dvoukomorovou zásobní vložku)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Prášek rozpouštějte pouze s dodávaným rozpouštědlem.

Dvoukomorová náplň/zásobní vložka: rozpuštění se provede utahováním šroubení aplikátorů tak, aby rozpouštědlo přeteklo a smísilo se s práškem v druhé části dvoukomorové náplně/zásobní vložky. Rozpuštění prášku je nutné provádět opatrně, jemným překlápěním ze strany na stranu. Netřepat - mohlo by to způsobit denaturaci účinné složky. Rozpuštěný přípravek je většinou bezbarvý nebo slabě opalescentní. Aplikovat se smí pouze čirý roztok bez viditelných částic. Injekční jehla se našroubuje na aplikátor ještě před naředěním.

Srozumitelný návod k přípravě a podání přípravku Genotropin je uveden v příbalové informaci v bodu 3 a v Návodu k použití příslušné aplikační pomůcky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Prázdná předplněná pera GoQuick nesmí být nikdy znovu použita a musí být bezpečně zlikvidována.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

GENOTROPIN 16 IU (5,3 mg): 56/167/89-B/C

GENOTROPIN 36 IU (12 mg): 56/167/89-C/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. června 1989

Datum posledního prodloužení registrace: 10. listopadu 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 6. 2024