

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ГЕНОТРОПИН® 5.3 mg (16IU) / ГЕНОТРОПИН® 12 mg (36IU)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ГЕНОТРОПИН 5,3 mg (16 IU) прах и разтворител за инжекционен разтвор
ГЕНОТРОПИН 12 mg (36 IU) прах и разтворител за инжекционен разтвор
GENOTROPIN 5,3 mg (16 IU) powder and solvent for solution for injection
GENOTROPIN 12 mg (36 IU) powder and solvent for solution for injection

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Корпу	11-3576-7 26.11.08
Одобрено:	9/19.11.2008

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Генотропин 5,3 mg (16 IU) прах и разтворител за инжекционен разтвор с консервант

Един патрон съдържа 5,3 mg (16 IU) соматропин. След разтваряне един патрон съдържа 5,3 mg соматропин в 1 ml.

Генотропин 12 mg (36IU) прах и разтворител за инжекционен разтвор с консервант

Един патрон съдържа 12 mg (36 IU) соматропин. След разтваряне един патрон съдържа 12 mg соматропин в 1 ml.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Деца

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

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

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

⊗

Възрастни

Заместителна терапия при възрастни с изявена недостатъчност на растежен хормон.

Начало в зряла възраст: Пациенти, които са имали тежка недостатъчност на растежен хормон, свързана с множество хормонални дефицити в резултат на известна хипоталамична или хипофизна патология и, които са имали поне един известен дефицит на хипофизен хормон, но не пролактин. Тези пациенти трябва да бъдат подложени на подходящо изследване на динамиката с цел да се диагностицира или изключи недостатъчност на растежен хормон.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ГЕНОТРОПИН® 5.3 mg (16IU) / ГЕНОТРОПИН® 12 mg (36IU)

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

При всички останали пациенти се изисква анализ на IGF-I и един тест със стимулиране на растежния хормон.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировката и схемата на приложение трябва да се индивидуализира.

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

Смущения в растежа, които се дължат на недостатъчно отделяне на растежен хормон при деца: Най-общо се препоръчва дневна доза от 0,025-0,035 mg/kg телесно тегло или 0,7-1,0 mg/m² телесна повърхност. Използвани са дори по-високи дози.

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

Синдром на Prader-Willi (PWS), за подобряване на растежа и телосложението при деца: Най-общо се препоръчва дневна доза от 0,035 mg/kg телесно тегло или 1,0 mg/m² телесна повърхност. Не трябва да се превишава дневната доза от 2,7 mg. Лечението не трябва да се прилага при деца с темп на растежа по-малък от 1 cm на година и при предстоящо затваряне на епифизата.

Смущения в растежа, които се дължат на синдрома на Turner: Препоръчва се доза от 0,045-0,050 mg/kg телесно тегло дневно или 1,40 mg/m² телесна повърхност дневно.

Смущения в растежа при хронична бъбречна недостатъчност: Препоръчва се доза от 1,4 mg/m² телесна повърхност дневно (около 0,045-0,050 mg/kg телесно тегло на ден). Може да са необходими по-високи дози, ако темпът на растеж е твърде бавен. Може да се наложи коригиране на дозата след шестмесечно лечение.

Смущение в растежа при ниски деца, родени малки за гестационната си възраст (small for gestational age, SGA): Обикновено се препоръчва доза от 0,035 mg/kg телесно тегло дневно (1 mg/m² телесна повърхност на ден) до достигане на крайна височина (вж. точка 5.1). Лечението трябва да бъде преустановено, ако след първата година от лечението стандартното отклонение на темпа на растеж е под +1. Лечението трябва да бъде преустановено, ако темпът на растеж е < 2 cm/година и, ако е необходимо потвърждение, костната възраст е > 14 години (момичета) или > 16 години (момчета), съответстваща на затварянето на епифизарните растежни зони.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ГЕНОТРОПИН® 5.3 mg (16IU) / ГЕНОТРОПИН® 12 mg (36IU)

Препоръчителни дозировки при педиатрични пациенти

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

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

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

И в двата случая целта на лечението трябва да бъде концентрации на IGF-I в рамките на 2 SDS от средната, коригирана спрямо възрастта, стойност. Пациенти с нормални концентрации на IGF-I в началото на лечението трябва да приемат растежен хормон до ниво на IGF-I около горната граница на нормата без да се надвишават 2 SDS. Клиничният отговор и нежеланите реакции също могат да бъдат използвани като ориентир за титриране на дозата. Известно е, че има пациенти с ДРХ, които не нормализират нивата на IGF-I въпреки добрия клиничен отговор, поради което не се налага увеличение на дозата. Дневната поддържаща доза рядко надхвърля 0,1 mg на ден. При жени може да са необходими по-високи дози отколкото при мъже, като при мъжете се наблюдава повишена IGF-I чувствителност във времето. Това означава, че има риск жените, особено тези на естроген заместително лечение, да бъдат субдозирани, а мъжете свръхдозирани. Ето защо, точността на дозата на растежния хормон трябва да бъде контролирана на всеки 6 месеца. Тъй като нормалната физиологична продукция на растежен хормон намалява с възрастта, дозовите нужди намаляват. При пациенти над 60 години, лечението трябва да започне с доза от 0,1 – 0,2 mg на ден и трябва бавно да се повишава според индивидуалните нужди на пациента. Трябва да бъде използвана минималната ефективна доза. Дневната поддържаща доза при тези пациенти рядко надвишава 0,5 mg на ден.

4.3 Противопоказания

Генотропин не трябва да се прилага при наличие на данни за туморна активност и противотуморното лечение трябва да бъде завършено преди започване на терапията.

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

Пациенти в остро критично състояние, като усложнение след операция на отворено сърце, коремна хирургия, множествени травми, остра дихателна недостатъчност или подобни състояния, не трябва да се лекуват с Генотропин. (Относно пациенти на заместителна терапия: вж. точка 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ГЕНОТРОПИН® 5.3 mg (16IU) / ГЕНОТРОПИН® 12 mg (36IU)

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

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

Соматропин може да предизвика инсулинова резистентност и при някои пациенти хипергликемия. Следователно, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за данни за глюкозна непоносимост. В редки случаи в резултат на лечението със соматропин може да са налице диагностични критерии за захарен диабет тип II, но в повечето такива случаи има рискови фактори като затлъстяване (включително затлъстяване при пациенти със синдром на Prader-Willi), наследственост, стероидна терапия или предшестващ нарушен глюкозен толеранс. При пациенти с вече изявен захарен диабет може да се наложи коригиране на антидиабетното лечение при включване на соматропин.

Установено е повишено превръщане на серумния T4 в T3 по време на лечение със соматропин, което може да доведе до намаляване на серумните концентрации на T4 и увеличаване на серумните концентрации на T3. Като цяло, нивата на периферните тироидни хормони се запазват в съответните граници за здрави хора. Ефектът на соматропин върху нивата на тироидните хормони може да е от клинично значение при пациенти с централен субклиничен хипотиреоидизъм, при които теоретично може да се изяви хипотиреоидизъм. Обратното, лек хипертиреоидизъм може да се изяви при пациенти на заместителна терапия с тироксин. Следователно, особено препоръчително е да се провери тироидната функция след започване на лечение със соматропин и след коригиране на дозата.

При вторичен дефицит на растежен хормон, възникнал вследствие на проведено лечение за малигнено заболяване, се препоръчва да се следи за поява на белези, сочещи рецидив на злокачествения процес.

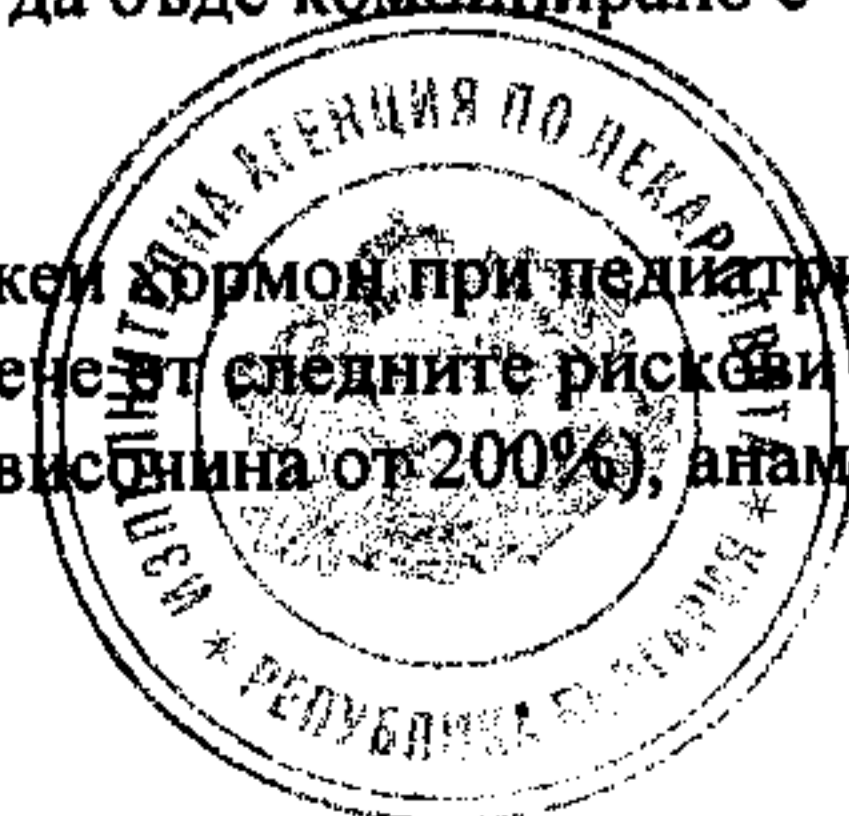
Приплъзване на епифизата на бедрената става може да се появи по-често при пациенти с ендокринни заболявания, включително дефицит на растежен хормон, в сравнение с общата популация. Деца, при които се наблюдава накуцване по време на лечението със соматропин, трябва да бъдат прегледани.

В случай на тежко или повтарящо се главоболие, нарушено зрение, гадене и/или повръщане, се препоръчва фундоскопия за папиледема. Ако се потвърди папиледема, трябва да се обмисли диагнозата доброкачествено повишаване на интракраниалното налягане и, ако е подходящо, лечението с растежен хормон трябва да се прекъсне. Към момента няма достатъчно данни, за да се даде специфичен съвет относно продължаване на лечението с растежен хормон при пациенти с нормализирано вътречерепно налягане. Клиничният опит, обаче, е показал, че възстановяването на лечението често е възможно без да има повторно повишение на вътречерепното налягане. Ако лечението с растежен хормон бъде възобновено е необходимо внимателно проследяване за симптоми на повишено вътречерепно налягане.

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

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

Има съобщения за смъртни случаи, свързани с употребата на растежен хормон при педиатрични пациенти със синдром на Prader-Willi, които са имали един или повече от следните рискови фактори: тежко затлъстяване (пациенти, надхвърлящи съотношението тегло/височина от 200%), анамнеза на



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ГЕНОТРОПИН® 5.3 mg (16IU) / ГЕНОТРОПИН® 12 mg (36IU)

дихателно увреждане или сънна апнея, или неуточнена дихателна инфекция. Пациенти с един или повече от тези фактори може да са с по-голям риск.

Признаци за обструкция на горните дихателни пътища, сънна апнея, или респираторни инфекции трябва да бъдат определяни преди започване на лечението със соматропин при пациенти със синдром на Prader-Willi.

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

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

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

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

Пациентите трябва да бъдат проследявани за симптоми на респираторни инфекции, които трябва да бъдат диагностицирани колкото е възможно по-рано и да бъдат лекувани агресивно. Всички пациенти със синдром на Prader-Willi трябва също да имат ефективен контрол върху теглото преди и по време на лечението с растежен хормон.

Сколиозата е често срещана при пациенти със синдром на Prader-Willi. Сколиозата може да се развие при всяко дете по време на бърз растеж. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци на сколиоза по време на лечението. Лечението с растежен хормон, обаче, не е показало повишаване на честотата или тежестта на сколиозата.

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

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

При SGA деца се препоръчва да се изследва инсулин и кръвна захар на гладно преди започване на лечението и годишно след това. При пациенти с повишен риск от захарен диабет (напр. фамилен анамнез за диабет, затлъстяване, тежка инсулинова резистентност, acanthosis nigricans) трябва да бъде направен перорален тест за глюкозен толеранс. При поява на изявен диабет не трябва да се прилага растежен хормон.

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

Опитът със започване на лечението при SGA пациенти в периода около началото на пубертета е ограничен. Ето защо не се препоръчва започване на лечение около началото на пубертета. Опитът при пациенти със синдрома на Silver-Russell е ограничен.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ГЕНОТРОПИН® 5.3 mg (16IU) / ГЕНОТРОПИН® 12 mg (36IU)

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

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

Лечението трябва да бъде спряно в случай на бъбречна трансплантация.

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

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Вж. също раздел 4.4 за пациенти със захарен диабет и нарушена тироидна функция и раздел 4.2 за пациенти на перорална естрогенна заместителна терапия.

4.6 Бременност и кърмене

Няма клиничен опит за лечение на бременни жени. Експерименталните данни при опити с животни са непълни. Лечението с Генотропин трябва да бъде преустановено при бременност.

По време на нормална бременност хипофизните растежни хормони намаляват значително след 20-та седмица от бременността и са почти напълно заместени до 30-та седмица от плацентарния растежен хормон. Поради това е малко вероятно продължаването на заместителната терапия със соматропин да е необходимо през последните три месеца от бременността при жени с дефицит на растежен хормон.

Не е известно дали соматропин се отделя в майчиното мляко, но е малко вероятно непромененият протеин да бъде абсорбиран в стомашно-чревния тракт на детето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ГЕНОТРОПИН® 5.3 mg (16IU) / ГЕНОТРОПИН® 12 mg (36IU)

Не са установени ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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

Временни локални кожни реакции на мястото на инжектиране са често срещани при деца.

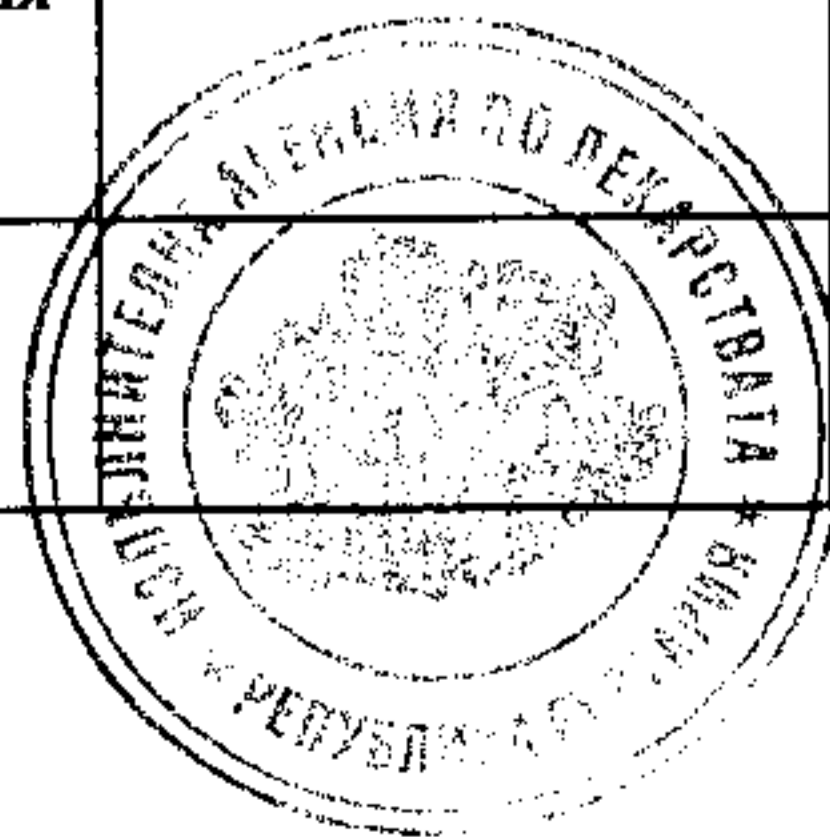
Съобщени са редки случаи на захарен диабет тип II.

Описани са и редки случаи на доброкачествено повишаване на вътречерепното налягане.

Синдром на карпалния тунел е нечесто събитие при възрастни.

Соматропин предизвиква образуването на антитела при приблизително 1% от пациентите. Свързващата способност на тези антитела е ниска и тяхното образуване не води до никакви клинични промени.

	Чести >1/100, <1/10	Нечести >1/1000, <1/100	Редки >1/10 000, <1/1000	Много редки <1/10 000
Неоплазми, доброкачествени и злокачествени				Левкемия
Нарушения на имунната система	Образуване на антитела			
Нарушения на ендокринната система			Захарен диабет тип II	
Нарушения на нервната система	Парестезия при възрастни	Синдром на карпалния тунел при възрастни. Парестезия при деца	Доброкачествено повишаване на вътречерепното налягане	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Временни локални кожни реакции при деца			
Скелетно-мускулни нарушения и нарушения на съединителната тъкан и костите	Сковаване на крайниците, болки в ставите, миалгия при възрастни	Сковаване на крайниците, болки в ставите, миалгия при деца		
Общи нарушения и проблеми на мястото на приложение	Периферен оток при възрастни	Периферен оток при деца		



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ГЕНОТРОПИН® 5.3 mg (16IU) / ГЕНОТРОПИН® 12 mg (36IU)

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

Много редки случаи на левкемия са описани при деца с дефицит на растежен хормон, лекувани със соматропин, но честотата на тези случаи се оказва подобна на тази при деца без дефицит на растежен хормон.

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

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране или интоксикация.

Острото предозиране първоначално може да доведе до хипогликемия, а по-късно до хипергликемия. При продължително предозиране е възможна появата на белези и симптоми, които съответстват на известните ефекти при свръхпродукция на растежен хормон.

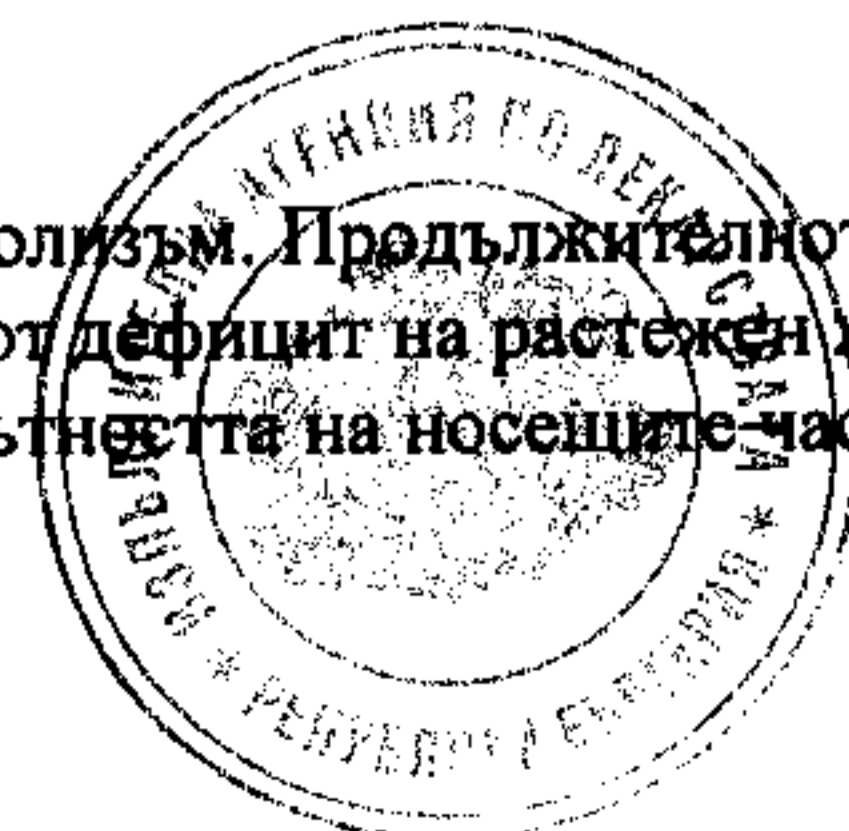
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хормони на предния хипофизен лоб и аналози, АТС код: H01AC01

Соматропин е мощен метаболитен хормон от значение за метаболизма на мазнините, въглехидратите и протеините. Соматропин стимулира увеличаването на ръста при деца с ендегенен дефицит на растежен хормон и ускорява темпа на растеж. Соматропин поддържа нормалния телесен състав и при възрастни, и при деца чрез увеличаване на задържането на азот и стимулиране на растежа на скелетните мускули чрез мобилизиране на мастните депа. Висцералните мастни тъкани са изключително чувствителни на соматропин. В допълнение на ускорената липолиза соматропин намалява абсорбцията на триглицериди в мастните депа на тялото. Соматропин повишава серумната концентрация на IGF-I и IGFBP3. Установени са също и следните ефекти:

- **Липиден метаболизъм:** Соматропин индуцира LDL холестеролните рецептори в черния дроб и влияе на концентрацията на серумни липиди и липопротеини. Най-общо, прилагането на соматропин при пациенти с дефицит на растежен хормон причинява намаляване на серумния LDL и на аполипопротеин В. Може да се наблюдава също намаляване на серумното ниво на общия холестерол.
- **Въглехидратен метаболизъм:** Соматропин повишава нивото на инсулин, но нивото на кръвната захар на гладно обикновено остава непроменено. При деца с хипофункция на хипофизата може да се наблюдава хипогликемия на гладно. Соматропин подобрява това състояние.
- **Метаболизъм на вода и минерали:** Дефицитът на растежен хормон е свързан с намален плазмен и извънклетъчен обем. И двата бързо се увеличават след лечение със соматропин. Соматропин увеличава задържането на натрий, калий и фосфор.
- **Костен метаболизъм:** Соматропин стимулира костния метаболизъм. Продължителното прилагане на соматропин при пациенти с остеопения, страдащи от дефицит на растежен хормон, води до увеличаване на минералното съдържание в костите и плътността на носещите части.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ГЕНОТРОПИН® 5.3 mg (16IU) / ГЕНОТРОПИН® 12 mg (36IU)

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Отделяне

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

Специфични групи пациенти

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ГЕНОТРОПИН® 5,3 mg (16IU) / ГЕНОТРОПИН® 12 mg (36IU)

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

	<u>Генотропин 16 IU (5,3 mg)</u>	<u>Генотропин 36 IU (12 mg)</u>
глицин	2,0 mg/ml	2,0 mg/ml
манитол	41,0 mg/ml	40,0 mg/ml
безводен натриев дихидроген фосат	0,29 mg/ml	0,41 mg/ml
безводен динатриев фосфат	0,28 mg/ml	0,40 mg/ml
М-крезол	3,0 mg/ml	3,0 mg/ml
вода за инжекции	q.s. ad 1 ml	q.s. ad 1 ml

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти и може да се разтваря само с придружаващия го разтворител.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност преди разтваряне е 36 месеца (36 месеца съхранение при температура от 2°C до 8°C или 35 месеца съхранение при температура 2°C–8°C и един месец съхранение под 25°C)

Срокът на годност след разтваряне е

Генотропин 16 IU (5,3 mg)

4 седмици при температура от 2°C до 8°C. *Внимание - Генотропин е чувствителен на светлина!*

Генотропин 36 IU (12 mg)

4 седмици при температура от 2°C до 8°C. *Внимание - Генотропин е чувствителен на светлина!*

6.4 Специални условия на съхранение

Преди разтваряне: Да се съхранява при температура от 2°C до 8°C. До 1 месец може да се съхранява на или под 25°C. Да се съхранява във вторичната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се замразява.

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

6.5 Данни за опаковката

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне <и работа>

Генотропин 5,3 mg (16 IU) или Генотропин 12 mg (36 IU) в двукамерен патрон се използва с мулти-дозаторна инжекционна система (Genotropin Pen/ Генотропин Писалка). Двукамерният патрон съдържа растежен хормон и разтворител.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ГЕНОТРОПИН® 5.3 mg (16IU) / ГЕНОТРОПИН® 12 mg (36IU)

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

Когато използвате инжекционната система (писалката) иглата трябва да е поставена преди разтварянето.

Вижте приложените указания към мулти-дозаторната инжекционна система Генотропин Писалка.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Enterprises SARL
Rond-point du Kirchberg, 51, Avenue J.F. Kennedy,
L-1855 Luxembourg
В. Х. Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Генотропин 5,3 mg (16 IU): 9700311

Генотропин 12 mg (36 IU): 9700312

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

15.05.1997

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{ММ/ГГГГ}>

