

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GENOTROPIN 5,0 mg, 5,3 mg ή 12 mg, κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1. GENOTROPIN 5,0 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα, με συντηρητικό. Το φυσίγγιο περιέχει 5,0 mg σωματροπίνη*. Μετά την ανασύσταση η συγκέντρωση της σωματροπίνης είναι 5,0 mg/ml.
2. GENOTROPIN 5,3 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα, με συντηρητικό. Το φυσίγγιο περιέχει 5,3 mg σωματροπίνη*. Μετά την ανασύσταση η συγκέντρωση της σωματροπίνης είναι 5,3 mg/ml.
3. GENOTROPIN 12 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα, με συντηρητικό. Το φυσίγγιο περιέχει 12 mg σωματροπίνη*. Μετά την ανασύσταση η συγκέντρωση της σωματροπίνης είναι 12 mg/ml.

*παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα *Escherichia coli*.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα. Στο φυσίγγιο δύο διαμερισμάτων υπάρχει λευκή κόνις στο πρόσθιο διαμέρισμα και διαυγές διάλυμα στο οπίσθιο διαμέρισμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Παιδιά

Διαταραχές ανάπτυξης που οφείλονται σε ανεπαρκή έκκριση αυξητικής ορμόνης (ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης) και διαταραχές ανάπτυξης που σχετίζονται με σύνδρομο Turner ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Διαταραχές ανάπτυξης (πραγματικό ύψος τυπικός βαθμός απόκλισης (standard deviation score-SDS) < -2,5 και ύψος SDS < -1 προσαρμοσμένο στους γονείς) σε κοντού αναστήματος παιδιά που γεννήθηκαν μικρά σε σχέση με την ηλικία κύησής τους (SGA), με βάρος και/ή μήκος κατά τη γέννηση κάτω από -2 SD, που δεν κατόρθωσαν να εμφανίσουν φυσιολογική ανάπτυξη (ταχύτητα ύψους (height velocity-HV) SDS <0 κατά τη διάρκεια του περασμένου έτους) μέχρι την ηλικία των 4 ετών ή αργότερα.

Σύνδρομο Prader-Willi (PWS), για βελτίωση της ανάπτυξης και της σύστασης του σώματος. Η διάγνωση του συνδρόμου Prader-Willi θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με κατάλληλες γενετικές δοκιμασίες.

Ενήλικες

Θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες με έκδηλη ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης.

Εμφάνιση στους ενήλικες: Ασθενείς που έχουν σοβαρή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης η οποία σχετίζεται με πολλαπλή ορμονική ανεπάρκεια ως αποτέλεσμα γνωστής παθολογίας του υποθαλάμου ή της υπόφυσης και οι οποίοι έχουν τουλάχιστον μια γνωστή ανεπάρκεια ορμόνης της υπόφυσης εκτός από την προλακτίνη. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε κατάλληλη δυναμική δοκιμασία προκειμένου να διαγνωσθεί ή να αποκλεισθεί η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης.

Εμφάνιση στην παιδική ηλικία: Ασθενείς που είχαν ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης κατά την παιδική ηλικία ως αποτέλεσμα συγγενών, γενετικών, επίκτητων ή ιδιοπαθών αιτιών. Οι ασθενείς στους οποίους η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης εμφανίστηκε στην παιδική ηλικία θα πρέπει να εκτιμώνται ως προς την ικανότητα έκκρισης αυξητικής ορμόνης μετά το τέλος της ανάπτυξης. Σε ασθενείς με μεγάλη πιθανότητα ύπαρξης επιμένουσας ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης, δηλαδή, σε συγγενή αιτιολογία ή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης δευτεροπαθή σε νόσο ή προσβολή του συστήματος υποθαλάμου/υπόφυσης, με ινσουλινόμορφο αυξητικό παράγοντα-I (IGF-I) SDS < -2 χωρίς αυξητική ορμόνη για τουλάχιστον 4 εβδομάδες θα πρέπει να θεωρείται επαρκής ένδειξη έκδηλης ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης.

Όλοι οι άλλοι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε ανάλυση IGF-I και δοκιμασία διέγερσης αυξητικής ορμόνης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το δοσολογικό σχήμα και ο τρόπος χορήγησης εξατομικεύονται.

Η ένεση πρέπει να χορηγείται υποδορίως και το σημείο της ένεσης πρέπει να εναλλάσσεται, για αποφυγή ατροφίας του λιπώδους ιστού.

Διαταραχές ανάπτυξης λόγω ανεπαρκούς έκκρισης της αυξητικής ορμόνης σε παιδιά: Γενικά συνιστάται δόση 0,025-0,035 mg/kg βάρους σώματος την ημέρα ή 0,7-1,0 mg/m² επιφανείας σώματος την ημέρα. Έχουν χορηγηθεί όμως και μεγαλύτερες δόσεις.

Στην περίπτωση που η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης η οποία εμφανίστηκε στην παιδική ηλικία συνεχιστεί και στην εφηβική ηλικία, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την επίτευξη πλήρους σωματικής ανάπτυξης (π.χ. σύσταση του σώματος, οστική μάζα). Για την παρακολούθηση, η επίτευξη φυσιολογικής κορυφαίας οστικής μάζας οριζόμενη με T-score τιμή > -1 (δηλαδή, τυποποιημένη στη μέση ενήλικη κορυφαία οστική μάζα καταμετρημένη με απορροφησιμετρία διπλής ενέργειας, λαμβάνοντας υπόψη το φύλο και την εθνικότητα) είναι ένα από τα θεραπευτικά κριτήρια κατά τη μεταβατική περίοδο. Για οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία, ανατρέξτε στην παράγραφο για τους ενήλικες παρακάτω.

Σύνδρομο Prader-Willi, για βελτίωση της ανάπτυξης και της σύστασης του σώματος σε παιδιά: Γενικά, συνιστάται δόση 0,035 mg/kg βάρους σώματος την ημέρα ή 1,0 mg/m² επιφανείας σώματος την ημέρα. Δεν πρέπει να χορηγείται δόση υψηλότερη από 2,7 mg ημερησίως. Η θεραπεία δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε παιδιά με ρυθμό ανάπτυξης μικρότερο από 1 εκ. ετησίως και που πλησιάζει το κλείσιμο των επιφύσεων τους.

Διαταραχές ανάπτυξης σε σύνδρομο Turner: Συνιστάται δόση 0,045-0,050 mg/kg βάρους σώματος την ημέρα ή 1,4 mg/m² επιφανείας σώματος την ημέρα.

Διαταραχές ανάπτυξης σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια: Συνιστάται δόση 0,045-0,050 mg/kg βάρους σώματος την ημέρα (1,4 mg/m² επιφανείας σώματος την ημέρα). Υψηλότερες δόσεις μπορεί να χρειαστούν, εάν η ταχύτητα ανάπτυξης είναι πάρα πολύ χαμηλή. Διόρθωση της δόσης μπορεί να χρειασθεί μετά από έξι μήνες θεραπείας.

Διαταραχές ανάπτυξης σε κοντού αναστήματος παιδιά που γεννήθηκαν μικρά σε σχέση με την ηλικία κύησης τους: Συνήθως συνιστάται δόση 0,035 mg/kg βάρους σώματος ημερησίως (1 mg/m² επιφανείας σώματος ημερησίως) μέχρις ότου επιτευχθεί το τελικό ύψος (βλ. παράγραφο 5.1). Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται μετά τον πρώτο χρόνο θεραπείας αν η αλλαγή στην ταχύτητα της ανάπτυξης SDS είναι κάτω από +1. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται όταν η ταχύτητα της ανάπτυξης είναι <2 cm ετησίως και, αν απαιτείται επιβεβαίωση, η οστική ηλικία είναι >14 ετών (κορίτσια) ή >16 ετών (αγόρια), που αντιστοιχεί με το κλείσιμο των επιφυσιακών χόνδρων.

Συστάσεις δοσολογίας σε Παιδιατρικούς Ασθενείς		
Ενδειξη	mg/kg βάρους σώματος Ημερήσια δόση	mg/m ² επιφάνειας σώματος Ημερήσια δόση
Ανεπαρκής έκκριση αυξητικής ορμόνης σε παιδιά	0,025-0,035	0,7-1,0
Σύνδρομο Prader-Willi σε παιδιά	0,035	1,0
Σύνδρομο Turner	0,045-0,050	1,4
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	0,045-0,050	1,4
Παιδιά που γεννήθηκαν μικρά σε σχέση με την ηλικία κύησής τους	0,035	1,0

Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης σε ενήλικες ασθενείς: Σε ασθενείς, οι οποίοι συνεχίζουν τη θεραπεία με αυξητική ορμόνη μετά την εμφάνιση ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης στην παιδική ηλικία, η συνιστώμενη δόση επανεκκίνησης είναι 0,2-0,5 mg ημερησίως. Η δόση θα πρέπει να αυξάνεται ή να μειώνεται βαθμιαία σύμφωνα με τις εξατομικευμένες απαιτήσεις του κάθε ασθενούς, όπως καθορίζονται από τη συγκέντρωση του IGF-I.

Σε ασθενείς με εμφάνιση ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης στην ενήλικη ζωή, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει με χαμηλή δόση, 0,15-0,3 mg ημερησίως. Η δόση θα πρέπει να αυξάνεται βαθμιαία σύμφωνα με τις εξατομικευμένες απαιτήσεις του κάθε ασθενούς όπως καθορίζονται από τη συγκέντρωση του IGF-I.

Και στις δύο περιπτώσεις στόχος της θεραπείας θα πρέπει να είναι οι συγκεντρώσεις του IGF-I να βρίσκονται εντός 2 τυπικών αποκλίσεων (SDS) από τη μέση τιμή που έχει διορθωθεί ως προς την ηλικία. Οι ασθενείς με φυσιολογικές συγκεντρώσεις IGF-I κατά την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνουν αυξητική ορμόνη μέχρι το επίπεδο του IGF-I να βρίσκεται στο ανώτατο φυσιολογικό όριο, που δεν υπερβαίνει τις 2 τυπικές αποκλίσεις. Η κλινική ανταπόκριση και οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τον καθορισμό της τιτλοποίησης της δόσης. Είναι αναγνωρισμένο ότι υπάρχουν μερικοί ασθενείς στους οποίους τα επίπεδα IGF-I δεν ομαλοποιούνται παρ' όλο που έχουν καλή κλινική ανταπόκριση, και ως εκ τούτου δεν απαιτείται αύξηση της δόσης. Η δόση συντήρησης σπάνια υπερβαίνει το 1,0 mg. Οι γυναίκες μπορεί να χρειαστούν υψηλότερες δόσεις από τους άντρες, με τους άντρες να εμφανίζουν αυξανόμενη ευαισθησία στην IGF-I με την πάροδο του χρόνου. Αυτό σημαίνει, ότι υπάρχει ο κίνδυνος οι γυναίκες, ειδικά εκείνες που υποβάλλονται σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (οιστρογόνων) από το στόμα, να λαμβάνουν χαμηλότερη δόση, ενώ οι άνδρες να λαμβάνουν υψηλότερη δόση. Επομένως, η ακρίβεια της δόσης της αυξητικής ορμόνης θα πρέπει να ελέγχεται ανά εξάμηνο. Καθώς η φυσιολογική παραγωγή αυξητικής ορμόνης μειώνεται με την ηλικία, οι δοσολογικές ανάγκες μειώνονται. Σε ασθενείς άνω των 60 ετών, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει με δόση 0,1 - 0,2 mg ημερησίως και θα πρέπει να αυξάνεται βαθμιαία σύμφωνα με τις εξατομικευμένες απαιτήσεις του κάθε ασθενούς. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση. Η δόση συντήρησης σε αυτούς τους ασθενείς σπάνια υπερβαίνει τα 0,5 mg ανά ημέρα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η σωματροπίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται όταν υπάρχουν ενδείξεις δραστηριότητας όγκου. Οι ενδοκρανιακοί όγκοι πρέπει να είναι αδρανείς και η αντικαρκινική θεραπεία πρέπει να έχει ολοκληρωθεί πριν την έναρξη της θεραπείας GH. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται, εάν υπάρχουν ενδείξεις ανάπτυξης όγκου.

Το GENOTROPIN δεν πρέπει να χορηγηθεί για προώθηση της ανάπτυξης σε παιδιά με κλειστές επιφύσεις.

Οι ασθενείς με οξεία κρίσιμη ασθένεια, που πάσχουν από επιπλοκές μετά από εγχείρηση ανοικτής καρδιάς, εγχείρηση στην κοιλιακή χώρα, πολλαπλά τραύματα από ατύχημα, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ή παρεμφερείς καταστάσεις, δε θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με GENOTROPIN (όσον αφορά ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης, βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η διάγνωση και η θεραπεία με GENOTROPIN θα πρέπει να αρχίζει και να παρακολουθείται από γιατρούς με επαρκή προσόντα και πείρα στη διάγνωση και αντιμετώπιση ασθενών με τη θεραπευτική ένδειξη για χρήση του προϊόντος.

Η μυοσίτις αποτελεί μια πολύ σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να σχετίζεται με το συντηρητικό μετακρεσόλη. Στην περίπτωση μυαλγίας ή δυσανάλογου πόνου στο σημείο της ένεσης, η μυοσίτιδα πρέπει να θεωρηθεί ως πιθανή και, αν επιβεβαιωθεί, πρέπει να χρησιμοποιείται GENOTROPIN χωρίς μετακρεσόλη.

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνεται (βλ. παράγραφο 4.2).

Ευαισθησία στην ινσουλίνη

Η σωματροπίνη μπορεί να μειώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η δοσολογία της ινσουλίνης μπορεί να χρειαστεί αναπροσαρμογή μετά την έναρξη της θεραπείας με σωματροπίνη. Ασθενείς με διαβήτη, δυσανεξία στη γλυκόζη ή επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης διαβήτη, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια θεραπείας με σωματροπίνη.

Θυρεοειδική λειτουργία

Η αυξητική ορμόνη αυξάνει την εξω-θυρεοειδική μετατροπή της T4 σε T3, που μπορεί να προκαλέσει μείωση στη συγκέντρωση της T4 στον ορό και αύξηση στη συγκέντρωση της T3. Αν και τα περιφερικά επίπεδα θυρεοειδικής ορμόνης παραμένουν εντός των ορίων αναφοράς στην πλειοψηφία των υγιών ατόμων, μπορεί θεωρητικά να αναπτυχθεί υποθυρεοειδισμός σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να παρακολουθείται η λειτουργία του θυρεοειδούς σε όλους τους ασθενείς. Σε ασθενείς με υποϋποφυσισμό, που υποβάλλονται σε τυπική θεραπεία υποκατάστασης, θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά η πιθανή επίδραση της αυξητικής ορμόνης στη λειτουργία του θυρεοειδούς.

Φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια

Η έναρξη της θεραπείας με σωματροπίνη μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή της 11β HSD-1 και μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης ορού. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σωματροπίνη, μπορεί να αποκαλυφθεί μη διαγνωσμένη προηγουμένως κεντρική, (δευτερογενής) φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια και μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή. Επιπλέον, σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή για προηγουμένως διαγνωσμένη φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια, μπορεί να απαιτηθεί αύξηση της δόσης συντήρησης ή της δόσης σε συνθήκες στρες, μετά από έναρξη της θεραπείας με σωματροπίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Χρήση με θεραπεία με οιστρογόνα από του στόματος

Εάν μία γυναίκα που λαμβάνει σωματροπίνη ξεκινήσει θεραπεία με οιστρογόνα από του στόματος, η δόση της σωματροπίνης ίσως χρειαστεί να αυξηθεί για να διατηρηθούν τα επίπεδα του IGF-1, στον ορό, εντός των φυσιολογικών για την ηλικία ορίων. Αντίθετα, εάν μία γυναίκα διακόψει τη θεραπεία με από του στόματος οιστρογόνα, η δόση της σωματροπίνης ίσως χρειαστεί να μειωθεί ώστε να αποφευχθεί περίσσεια αυξητικής ορμόνης και/ή ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε περίπτωση εμφάνισης δευτεροπαθούς ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης λόγω θεραπευτικής αγωγής κακοήθους νεοπλασίας, συνιστάται να αναζητώνται σημεία υποτροπής της νεοπλασίας. Σε ασθενείς υπό θεραπεία με σωματροπίνη, οι οποίοι επιβίωσαν από καρκίνο κατά την παιδική ηλικία, έχει αναφερθεί

αυξημένος κίνδυνος μιας δεύτερης νεοπλασίας μετά από την πρώτη. Τα πιο συχνά από αυτά τα νεοπλάσματα, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ακτινοβολία στο κεφάλι για το πρώτο τους νεόπλασμα, ήταν οι ενδοκρανιακοί όγκοι, ειδικότερα τα μηνιγγιώματα.

Σε ασθενείς με ενδοκρινείς δυσλειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης και της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης, μπορεί να παρουσιασθεί συχνότερα επιφυσιολίσθηση του ισχίου σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Κάθε παιδί που παρουσιάζει χωλότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σωματροπίνη, πρέπει να εξετάζεται κλινικά.

Καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση

Στην περίπτωση σοβαρής ή επαναλαμβανόμενης κεφαλαλγίας, προβλημάτων όρασης, ναυτίας και/ή έμετου, συνιστάται βυθοσκόπηση για τον αποκλεισμό οιδήματος της οπτικής θηλής. Στην περίπτωση που επιβεβαιωθεί η ύπαρξη οιδήματος της οπτικής θηλής, θα πρέπει να αξιολογηθεί η διάγνωση καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης και στην περίπτωση αυτή, εάν κριθεί αναγκαίο, να διακοπεί η θεραπεία αυξητικής ορμόνης. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν αρκετές ενδείξεις, ώστε να δοθούν συγκεκριμένες συμβουλές για τη συνέχιση της θεραπείας με αυξητική ορμόνη σε ασθενείς με ενδοκρανιακή υπέρταση σε ύφεση. Αν επαναχορηγηθεί η θεραπεία με αυξητική ορμόνη, απαιτείται στενή παρακολούθηση των συμπτωμάτων της ενδοκρανιακής υπέρτασης.

Λευχαιμία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά λευχαιμίας σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, ορισμένοι εκ των οποίων έχουν λάβει θεραπεία με σωματροπίνη. Ωστόσο, δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία ότι η συχνότητα εμφάνισης της λευχαιμίας είναι αυξημένη σε ασθενείς χωρίς προδιαθετικούς παράγοντες.

Αντισώματα

Ένας μικρός αριθμός ασθενών μπορεί να αναπτύξει αντισώματα στο GENOTROPIN, όπως συμβαίνει με όλα τα φαρμακευτικά σκεύασμα που περιέχουν σωματροπίνη. Το GENOTROPIN οδήγησε στη δημιουργία αντισωμάτων περίπου στο 1% των ασθενών. Η ικανότητα σύνδεσης αυτών των αντισωμάτων είναι χαμηλή και δεν έχει επίδραση στο ρυθμό ανάπτυξης. Θα πρέπει να διεξάγεται έλεγχος για την ύπαρξη αντισωμάτων έναντι της σωματροπίνης σε κάθε ασθενή με ανεξήγητη έλλειψη ανταπόκρισης στη θεραπεία με σωματροπίνη.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών είναι περιορισμένη. Ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι περισσότερο ευαίσθητοι στην δράση του Genotropin και ως εκ τούτου μπορεί να είναι πιο επιρρεπείς στο να εκδηλώσουν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οξεία κρίσιμη ασθένεια

Τα αποτελέσματα του GENOTROPIN στην ανάνηψη μελετήθηκαν σε δύο ελεγχόμενες με placebo μελέτες που περιλάμβαναν 522 ενήλικες ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση με επιπλοκές μετά από εγχείρηση ανοικτής καρδιάς, εγχείρηση στην κοιλιακή χώρα, πολλαπλά τραύματα από ατύχημα ή οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Η θνησιμότητα ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν 5,3 ή 8 mg GENOTROPIN ημερησίως σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν placebo, 42% έναντι 19%. Με βάση τις πληροφορίες αυτές, οι εν λόγω ασθενείς δεν θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με GENOTROPIN. Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες αναφορικά με την ασφάλεια της θεραπείας υποκατάστασης με αυξητική ορμόνη σε ασθενείς σε οξεία κρίσιμη κατάσταση, τα οφέλη της συνεχιζόμενης θεραπείας στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να αντισταθμίζονται με τους ενδεχόμενους κινδύνους.

Σε όλους τους ασθενείς που αναπτύσσουν άλλες ή ανάλογες, οξείες κρίσιμες καταστάσεις, τα πιθανά οφέλη της θεραπείας με GENOTROPIN, θα πρέπει να αντισταθμίζονται σε σχέση με τους ενδεχόμενους κινδύνους.

Παγκρεατίτιδα

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με σωματροπίνη, ιδιαίτερα σε παιδιά που εμφανίζουν κοιλιακό άλγος, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο παγκρεατίτιδας, αν και είναι σπάνιο.

Σύνδρομο Prader-Willi (PWS)

Σε ασθενείς με σύνδρομο Prader-Willi, η θεραπεία θα πρέπει πάντα να εφαρμόζεται σε συνδυασμό με δίαιτα περιορισμένων θερμίδων.

Έχουν υπάρξει αναφορές θανάτων σε σχέση με τη χρήση αυξητικής ορμόνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με σύνδρομο Prader-Willi που είχαν έναν ή περισσότερους από τους εξής παράγοντες κινδύνου: σοβαρή παχυσαρκία (σε ασθενείς που το βάρος /ύψος υπερβαίνει το 200%), ιστορικό αναπνευστικής ανεπάρκειας ή άπνοιας ύπνου ή μη ταυτοποιημένη λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος. Ασθενείς με έναν ή περισσότερους από τους παράγοντες αυτούς μπορεί να βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με σωματροπίνη, οι ασθενείς με σύνδρομο Prader-Willi θα πρέπει να εξετάζονται για απόφραξη των άνω αεραγωγών, άπνοια ύπνου και λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος.

Αν κατά τη διάρκεια της εξέτασης για απόφραξη των άνω αεραγωγών παρατηρηθούν παθολογικά ευρήματα, το παιδί θα πρέπει να παραπεμφθεί σε ειδικό ωτορινολαρυγγολόγο για τη θεραπεία και αντιμετώπιση της αναπνευστικής διαταραχής πριν την έναρξη της θεραπείας με αυξητική ορμόνη.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με αυξητική ορμόνη, η άπνοια ύπνου πρέπει να αξιολογείται με αναγνωρισμένες μεθόδους, όπως πολυύπνογραφική μέτρηση ή οξυμετρία κατά τη διάρκεια της νύκτας και να παρακολουθείται σε περίπτωση υποψίας άπνοιας ύπνου.

Αν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σωματροπίνη οι ασθενείς εμφανίσουν ενδείξεις απόφραξης των άνω αεραγωγών (που συμπεριλαμβάνουν έναρξη ή αύξηση ροχαλητού), η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και να γίνει νέα ωτορινολαρυγγολογική αξιολόγηση.

Όλοι οι ασθενείς με σύνδρομο Prader-Willi θα πρέπει να παρακολουθούνται σε περίπτωση υποψίας άπνοιας ύπνου.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις αναπνευστικής λοίμωξης, η διάγνωση της οποίας θα πρέπει να γίνεται το ταχύτερο δυνατόν και να αντιμετωπίζεται επιθετικά.

Όλοι οι ασθενείς με σύνδρομο Prader-Willi θα πρέπει επίσης να υποβάλλονται σε αποτελεσματικό έλεγχο βάρους πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυξητική ορμόνη.

Συχνά παρατηρείται σκολίωση σε ασθενείς με σύνδρομο Prader-Willi. Η σκολίωση μπορεί να επιδεινωθεί σε κάθε παιδί κατά τη διάρκεια της ταχείας ανάπτυξης. Τα κλινικά ευρήματα της σκολίωσης θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η εμπειρία με παρατεταμένη θεραπεία σε ενήλικες και σε ασθενείς με σύνδρομο Prader-Willi είναι περιορισμένη.

Παιδιά που γεννήθηκαν μικρά σε σχέση με την ηλικία κύησής τους

Σε κοντού αναστήματος παιδιά που γεννήθηκαν μικρά σε σχέση με την ηλικία κύησής τους (SGA), θα πρέπει πριν από την έναρξη της θεραπείας να αποκλείονται άλλες ιατρικές αιτίες ή θεραπείες που θα μπορούσαν να αιτιολογήσουν τις διαταραχές στην ανάπτυξη.

Σε παιδιά SGA συνιστάται η μέτρηση της ινσουλίνης και της γλυκόζης στο αίμα, σε κατάσταση νηστείας, πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σε ετήσια βάση. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη (π.χ. οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, παχυσαρκία, υψηλή αντοχή στην ινσουλίνη, μελανίζουσα ακάνθωση) θα πρέπει να εκτελείται δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από το στόμα (OGTT). Αν υπάρχει έκδηλος διαβήτης, δε θα πρέπει να χορηγηθεί αυξητική ορμόνη.

Σε παιδιά SGA συνιστάται η μέτρηση του επιπέδου IGF-I πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια δύο φορές ετησίως. Στην περίπτωση που, με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, τα επίπεδα IGF-I υπερβαίνουν το +2 SD σε σύγκριση με πρότυπα αναφοράς για ηλικία και εφηβική κατάσταση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η αναλογία IGF-I/IGFBP-3 σαν οδηγός για τη ρύθμιση της δόσης.

Η εμπειρία στην έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς SGA κοντά στην έναρξη της εφηβείας είναι περιορισμένη. Δε συνιστάται επομένως η έναρξη της θεραπείας κοντά στην έναρξη της εφηβείας. Η εμπειρία σε ασθενείς με σύνδρομο Silver-Russell είναι περιορισμένη.

Ένα μέρος από το κέρδος του ύψους που επιτυγχάνεται με τη θεραπεία παιδιών κοντού αναστήματος που γεννήθηκαν SGA με αυξητική ορμόνη μπορεί να απολεσθεί αν η θεραπεία διακοπεί πριν επιτευχθεί το τελικό ύψος.

Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η νεφρική λειτουργία πρέπει να είναι κάτω του 50% της φυσιολογικής, πριν την έναρξη της θεραπείας. Για την επιβεβαίωση της διαταραχής της σωματικής ανάπτυξης, η ανάπτυξη θα πρέπει να παρακολουθείται για έναν χρόνο πριν την έναρξη της θεραπείας. Κατά την περίοδο αυτή, θα πρέπει να καθιερώνεται και να διατηρείται συντηρητική θεραπεία για τη νεφρική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου της οξύωσης, υπερπαραθυρεοειδισμού και διατροφής). Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται με τη μεταμόσχευση νεφρού.

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν στοιχεία για το τελικό ύψος σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε θεραπεία με GENOTROPIN.

Περιεχόμενο νατρίου

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση. Οι ασθενείς σε διατροφή με χαμηλή περιεκτικότητα νατρίου, θα πρέπει να ενημερωθούν ότι αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η συγχρόνηση αγωγής με γλυκοκορτικοειδή αναστέλλει τις επιδράσεις επί της προαγωγής της ανάπτυξης από τη χρήση των φαρμακευτικών σκευασμάτων που περιέχουν σωματροπίνη. Η θεραπεία υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή θα πρέπει να προσαρμόζεται προσεκτικά σε ασθενείς με ανεπάρκεια αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH), ώστε να αποφευχθεί οποιαδήποτε ανασταλτική επίδραση στην ανάπτυξη. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά η ανάπτυξη των ασθενών που λαμβάνουν επίσης θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, προκειμένου να εκτιμηθεί η πιθανή επίδραση της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή στην ανάπτυξη.

Η αυξητική ορμόνη μειώνει τη μετατροπή της κορτιζόνης σε κορτιζόλη και μπορεί να αποκαλύψει μη διαγνωσμένη προηγουμένως κεντρική (δευτερογενή) φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια ή να καταστήσει αναποτελεσματικές χαμηλές δόσεις υποκατάστασης με γλυκοκορτικοειδή (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα στοιχεία από μία μελέτη αλληλεπίδρασης που διεξήχθη σε ενήλικες με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης δείχνουν ότι η χορήγηση σωματροπίνης μπορεί να αυξήσει την κάθαρση ουσιών που είναι γνωστές ότι μεταβολίζονται από ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450. Η κάθαρση των ουσιών που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (π.χ. στεροειδή του φύλου, κορτικοστεροειδή, αντιεπιληπτικά και κυκλοσπορίνη) μπορεί να παρουσιάζει ιδιαίτερη αύξηση έχοντας ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων των ουσιών αυτών στο πλάσμα. Η κλινική σημασία αυτού δεν είναι γνωστή.

Βλέπε επίσης παράγραφο 4.4 για οδηγίες αναφορικά με τον σακχαρώδη διαβήτη και τις διαταραχές του θυρεοειδούς.

Σε γυναίκες, που λαμβάνουν υποκατάσταση οιστρογόνων από του στόματος, μία υψηλότερη δόση αυξητικής ορμόνης μπορεί να απαιτηθεί, ώστε να επιτευχθεί ο στόχος της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Οι μελέτες σε πειραματόζωα είναι ανεπαρκείς αναφορικά με τις επιδράσεις στην κύηση, την εμβρυική ανάπτυξη, τον τοκετό και τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν διαθέσιμες κλινικές μελέτες κατά τις οποίες το φάρμακο χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ως εκ τούτου, δε συνιστάται η χρήση των φαρμακευτικών σκευασμάτων που περιέχουν σωματροπίνη κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δε χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες με φαρμακευτικά σκευάσματα που περιέχουν σωματροπίνη σε γυναίκες που θηλάζουν. Δεν είναι γνωστό αν η σωματροπίνη αποβάλλεται στο μητρικό γάλα, ωστόσο η απορρόφηση ανέπαφης πρωτεΐνης από τον γαστρεντερικό σωλήνα του βρέφους δε θεωρείται πιθανή. Για τους παραπάνω λόγους, απαιτείται μεγάλη προσοχή όταν χορηγούνται φαρμακευτικά σκευάσματα που περιέχουν σωματροπίνη σε γυναίκες που θηλάζουν.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το GENOTROPIN δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης χαρακτηρίζονται από μειωμένο εξωκυτταρικό όγκο. Με την έναρξη της θεραπείας με σωματροπίνη η μείωση αυτή αποκαθίσταται ταχέως. Σε ενήλικες ασθενείς, ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με κατακράτηση υγρών, όπως οίδημα περιφερικό, οίδημα προσώπου, μυοσκελετική δυσκαμψία, αρθραλγία, μυαλγία και παραισθησία, είναι κοινές. Σε γενικές γραμμές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές είναι ήπιες μέχρι μέτριες, εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της θεραπείας και υποχωρούν μόνες τους ή με ελάττωση της δόσης.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών αυτών σχετίζεται με τη χορηγηθείσα δόση, την ηλικία των ασθενών, και πιθανώς εμφανίζει αντίστροφη σχέση με την ηλικία των ασθενών κατά την έναρξη της ανεπάρκειας της αυξητικής ορμόνης. Σε παιδιά οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές δεν είναι συχνές.

Στο 1% των ασθενών που έλαβαν Genotropin αναπτύχθηκαν αντισώματα. Η ικανότητα δέσμευσης των αντισωμάτων αυτών ήταν χαμηλή και γενικά χωρίς κλινική σημασία, βλέπε παράγραφο 4.4.

Ταξινόμηση ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Ο πίνακας 1 δείχνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιημένες ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και συχνότητα για παιδιά και ενήλικες, η οποία ορίζεται σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ταξινόμηση ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Πολύ σπάνιες (<1/10.000)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα(περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)			(Παιδιά) Λευχαιμία [†]			
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης						(Ενήλικες και Παιδιά) Σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 2
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		(Ενήλικες) Παραισθησία* (Ενήλικες) Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα	(Παιδιά) Καλοήγητης ενδοκρανιακή υπέρταση (Παιδιά) Παραισθησία*			(Ενήλικες) Καλοήγητης ενδοκρανιακή ή υπέρταση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			(Παιδιά) Εξάνθημα**, Κνησμός**, Κνίδωση**			(Ενήλικες) Εξάνθημα**, Κνησμός**, Κνίδωση**
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	(Ενήλικες) Αρθραλγία *	(Ενήλικες) Μυαλγία * (Ενήλικες) Μυοσκελετική δυσκαμψία* (Παιδιά) Αρθραλγία*	(Παιδιά) Μυαλγία*			(Παιδιά) Μυοσκελετική δυσκαμψία*
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			(Ενήλικες και Παιδιά) Γυναικομαστία			
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	(Ενήλικες) Οίδημα περιφερικό *	(Παιδιά) Αντίδραση της θέσης ένεσης [§]	(Παιδιά) Οίδημα περιφερικό*			(Ενήλικες και Παιδιά) Οίδημα προσώπου* (Ενήλικες) Αντίδραση της θέσης ένεσης [§]

Πίνακας 1: Ταξινόμηση ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Πολύ σπάνιες (<1/10.000)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Παρακλινικές εξετάσεις						(Ενήλικες και Παιδιά) Κορτιζόλη αίματος μειωμένη [‡]

* Γενικά, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριας βαρύτητας, εμφανίζονται εντός των πρώτων μηνών της θεραπείας, και υποχωρούν αυθόρμητα ή με τη μείωση της δόσης. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών σχετίζεται με τη χορηγούμενη δόση, την ηλικία των ασθενών και πιθανά συνδέεται αντιστρόφως με την ηλικία των ασθενών κατά την εμφάνιση της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης.

** Ανεπιθύμητη ενέργεια στο φάρμακο (ADR) που διαπιστώθηκε μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

\$ Έχουν αναφερθεί παροδικές αντιδράσεις της θέσης ένεσης σε παιδιά.

‡ Η κλινική σημασία δεν είναι γνωστή.

† Αναφέρθηκε σε παιδιά με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης υπό θεραπεία με σωματροπίνη, αλλά η επίπτωση εμφανίζεται να είναι η ίδια με αυτή σε παιδιά χωρίς ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης.

Μειωμένα επίπεδα κορτιζόλης στον ορό

Έχει αναφερθεί ότι η σωματροπίνη μειώνει τα επίπεδα της κορτιζόλης στον ορό, πιθανώς επηρεάζοντας τις πρωτεΐνες φορείς ή αυξάνοντας την ηπατική κάθαρση. Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών φαίνεται περιορισμένη. Ωστόσο, η θεραπεία υποκατάστασης με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να βελτιστοποιείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με GENOTROPIN.

Σύνδρομο Prader-Willi

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις αιφνιδίου θανάτου σε ασθενείς με σύνδρομο Prader-Willi, που είχαν λάβει θεραπεία με σωματροπίνη, αν και δεν έχει αποδειχθεί αιτιολογική συσχέτιση.

Λευχαιμία

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λευχαιμίας σε παιδιά με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, μερικά από τα οποία βρίσκονταν σε θεραπεία με σωματροπίνη και συμπεριλήφθηκαν στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί αυξημένος κίνδυνος λευχαιμίας χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως η ακτινοβολία στον εγκέφαλο ή στο κεφάλι.

Διολίσθηση της κεφαλής της μηριαίας επίφυσης και νόσος Legg-Calve-Perthes

Έχουν αναφερθεί διολίσθηση της κεφαλής της μηριαίας επίφυσης και νόσος Legg-Calve-Perthes σε παιδιά υπό θεραπεία με αυξητική ορμόνη. Η διολίσθηση της κεφαλής της μηριαίας επίφυσης εμφανίζεται πιο συχνά σε περίπτωση διαταραχών του ενδοκρινικού συστήματος και η νόσος Legg-Calve-Perthes είναι πιο συχνή σε περίπτωση χαμηλού αναστήματος. Αλλά, είναι άγνωστο εάν αυτές οι 2 παθολογίες είναι πιο συχνές ή όχι κατά τη θεραπεία με σωματροπίνη. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διάγνυσή τους σε ένα παιδί με ενόχληση ή πόνο στο ισχίο ή στο γόνατο.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να θεωρηθούν επιδράσεις της φαρμακοθεραπευτικής κατηγορίας της σωματροπίνης, όπως πιθανή υπεργλυκαιμία προκληθείσα από μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, μειωμένο επίπεδο ελεύθερης θυροξίνης και καλοήγησ ενδοκρανιακή υπέρταση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Η οξεία υπερδοσολογία μπορεί αρχικά να προκαλέσει υπογλυκαιμία και στη συνέχεια υπεργλυκαιμία.

Η μακροχρόνια υπερδοσολογία μπορεί να επιφέρει σημεία και συμπτώματα όμοια με εκείνα που προκαλούνται από υπερέκκριση ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ορμόνες του προσθίου λοβού της υπόφυσης και ανάλογα,
κωδικός ATC: H01A C01

Η σωματροπίνη είναι ισχυρή μεταβολική ορμόνη σημαντική για τον μεταβολισμό των λιπιδίων, των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών. Σε παιδιά με ανεπαρκή ενδογενή αυξητική ορμόνη, η σωματροπίνη ενισχύει τη γραμμική ανάπτυξη και αυξάνει την ταχύτητα ανάπτυξης. Σε ενήλικες, καθώς και σε παιδιά, η σωματροπίνη διατηρεί τη φυσιολογική σύσταση του σώματος αυξάνοντας την κατακράτηση αζώτου και τη διέγερση της ανάπτυξης των σκελετικών μυών, και κινητοποιώντας το σωματικό λίπος. Ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στη σωματροπίνη. Επιπλέον, με την αυξημένη λιπόλυση, η σωματροπίνη μειώνει την πρόσληψη τριγλυκεριδίων στις αποθήκες του σωματικού λίπους. Οι συγκεντρώσεις του IGF-I και του IGFBP-3 (Δεσμευτικής Πρωτεΐνης 3 του Ινσουλινόμορφου Παράγοντα Ανάπτυξης Ι) αυξάνονται από τη σωματροπίνη. Επιπλέον, έχουν καταδειχθεί οι εξής δράσεις:

- Μεταβολισμός λιπιδίων: Η σωματροπίνη διεγείρει τους ηπατικούς υποδοχείς LDL χοληστερόλης και επηρεάζει την εικόνα των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών στον ορό. Σε γενικές γραμμές, η χορήγηση σωματροπίνης σε ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης προκαλεί μείωση της LDL και της απολιποπρωτεΐνης Β του ορού. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί μείωση στην ολική χοληστερόλη του ορού.
- Μεταβολισμός υδατανθράκων: Η σωματροπίνη αυξάνει την ινσουλίνη, ωστόσο η γλυκόζη στο αίμα μετά από νηστεία, συχνά παραμένει αμετάβλητη. Τα παιδιά με υπολειτουργία της υπόφυσης μπορεί να εμφανίσουν υπογλυκαιμία νηστείας. Η κατάσταση αυτή αναστρέφεται από τη σωματροπίνη.
- Μεταβολισμός νερού και μετάλλων: Η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης σχετίζεται με μειωμένο όγκο πλάσματος και εξωκυτταρικό όγκο. Και οι δύο όγκοι αυτοί αυξάνονται ταχέως μετά τη θεραπεία με σωματροπίνη. Η σωματροπίνη προκαλεί την κατακράτηση νατρίου, καλίου και φωσφόρου.
- Μεταβολισμός οστών: Η σωματροπίνη διεγείρει τον ρυθμό δημιουργίας και αποκατάστασης του σκελετικού οστού. Η μακροχρόνια χορήγηση σωματροπίνης σε ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής

ορμόνης με οστεοπενία προκαλεί αύξηση στην περιεκτικότητα οστεϊκών μετάλλων και στην πυκνότητα σε σημεία που φέρουν βάρος.

- Σωματική ικανότητα: Η μυϊκή δύναμη και η ικανότητα για σωματική άσκηση βελτιώνονται μετά από μακροχρόνια θεραπεία με σωματροπίνη. Επίσης, η σωματροπίνη αυξάνει την καρδιακή παροχή, ωστόσο ο μηχανισμός δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί. Η μείωση στην περιφερική αγγειακή αντίσταση θα μπορούσε να συμβάλλει στη δράση αυτή.

Σε κλινικές μελέτες σε παιδιά κοντού αναστήματος που γεννήθηκαν μικρά σε σχέση με την ηλικία κύησης τους χρησιμοποιήθηκαν δόσεις 0,033 και 0,067 mg/kg βάρους σώματος ημερησίως μέχρι την επίτευξη του τελικού ύψους. Σε 56 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συνεχή θεραπεία και που επέτυχαν (σχεδόν) τελικό ύψος, η μέση αλλαγή από ύψος κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν +1,90 SDS (0,033 mg/kg βάρους σώματος ημερησίως) και +2,19 SDS (0,067 mg/kg βάρους σώματος ημερησίως). Βιβλιογραφικά στοιχεία από παιδιά που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία, χωρίς πρόωμη αυθόρμητη εμφάνιση φυσιολογικής ανάπτυξης υποδηλώνουν αργοπορημένη ανάπτυξη 0,5 SDS.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η βιοδιαθεσιμότητα της υποδόρια χορηγούμενης σωματροπίνης είναι περίπου 80% τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Μία υποδόρια δόση 0,035 mg/kg σωματροπίνης προκαλεί τιμές C_{max} και t_{max} στο πλάσμα που κυμαίνονται από 13-35 ng/ml και 3-6 ώρες, αντίστοιχα.

Αποβολή

Ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής της σωματροπίνης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε ενήλικες με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης είναι περίπου 0,4 ώρες. Ωστόσο, μετά από υποδόρια χορήγηση, επιτυγχάνεται χρόνος ημιζωής 2-3 ωρών. Η διαφορά που παρατηρείται οφείλεται πιθανώς σε βραδεία απορρόφηση από το σημείο της ένεσης μετά από υποδόρια χορήγηση.

Υπο-πληθυσμοί

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της σωματροπίνης φαίνεται όμοια σε άνδρες και σε γυναίκες μετά από υποδόρια χορήγηση.

Πληροφορίες αναφορικά με την φαρμακοκινητική της σωματροπίνης σε ηλικιωμένα άτομα και σε παιδιατρικό πληθυσμό, σε διαφορετικές φυλές, καθώς και σε ασθενείς με νεφρική, ηπατική ή καρδιακή ανεπάρκεια, είτε δεν υπάρχουν ή είναι ελλιπείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες που αφορούν γενική τοξικότητα, τοπική ανοχή και τοξικότητα αναπαραγωγής δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις κλινικής σημασίας.

Οι μελέτες γονοτοξικότητας που διεξάχθηκαν *in vitro* και *in vivo* σε μεταλλάξεις γονιδίων καθώς και σε πρόκληση χρωμοσωμικών ανωμαλιών ήταν αρνητικές.

Παρατηρήθηκε αυξημένη ευθραυστότητα χρωματοσωμάτων σε μία *in vitro* μελέτη σε λεμφοκύτταρα που ελήφθησαν από ασθενείς μετά από μακροχρόνια θεραπεία με σωματροπίνη και μετά την προσθήκη του ραδιομιμητικού φαρμάκου bleomycin. Η κλινική σημασία του ευρήματος αυτού δεν είναι σαφής.

Σε μία άλλη μελέτη, δε βρέθηκε καμία αύξηση στις χρωμοσωμικές ανωμαλίες στα λεμφοκύτταρα ασθενών που είχαν υποβληθεί σε μακροχρόνια θεραπεία με σωματροπίνη.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Για τον κατάλογο των μορφών/περιεκτικοτήτων, βλέπε παράγραφο 2.

Κόνις (πρόσθιο διαμέρισμα):

Γλυκίνη (E640)

Ανυδρο δισόξινο φωσφορικό νάτριο (E339)

Ανυδρο φωσφορικό δινάτριο (E339)

Μαννιτόλη (E421)

Διαλύτης (οπίσθιο διαμέρισμα):

Υδωρ για ενέσιμα

Μαννιτόλη (E421)

Μετακρεσόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Χρόνος ζωής μετά την ανασύσταση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 4 εβδομάδες στους 2°C-8°C.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν μετά την ανασύσταση, μπορεί να αποθηκευθεί για 4 εβδομάδες στους 2°C-8°C. Άλλοι χρόνοι και συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Πριν την ανασύσταση

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C) ή το μέγιστο μέχρι και 1 μήνα σε θερμοκρασία ίση ή κάτω των 25°C. Φυλάσσετε το φυσίγγιο δύο διαμερισμάτων/την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μετά την ανασύσταση

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C -8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φυσίγγιο δύο διαμερισμάτων/την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Για συνθήκες φύλαξης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κόνις και 1 ml διαλύτης σε γυάλινο φυσίγγιο δύο διαμερισμάτων (γυαλί τύπου I) διαχωριζόμενο με ελαστικό έμβολο (βρωμοβουτύλιο). Το φυσίγγιο είναι σφραγισμένο στο ένα άκρο με ελαστικό δίσκο (βρωμοβουτύλιο) και έναν δίσκο αλουμινίου, και στο άλλο άκρο με ένα ελαστικό πώμα εισχώρησης (βρωμοβουτύλιο). Το φυσίγγιο δύο διαμερισμάτων διατίθεται για χρήση με την επαναχρησιμοποιούμενη συσκευή ένεσης (πένα), GENOTROPIN Pen, ή για χρήση με τη συσκευή ανασύστασης, GENOTROPIN Mixer, ή εμπεριέχεται σφραγισμένο σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας πολλαπλών δόσεων, την GoQuick, η οποία απορρίπτεται αφού αδειάσει το φυσίγγιο.

Οι πένες GENOTROPIN Pens κωδικοποιούνται χρωματικά, και πρέπει να χρησιμοποιούνται με το αντίστοιχο χρωματικού κώδικα φυσίγγιο δύο διαμερισμάτων GENOTROPIN, ώστε να χορηγηθεί η σωστή

δόση. Το GENOTROPIN Pen 5 (πράσινο), πρέπει να χρησιμοποιείται με το φυσίγγιο GENOTROPIN 5,0 mg (πράσινο). Το GENOTROPIN Pen 5.3 (μπλε) πρέπει να χρησιμοποιείται με το φυσίγγιο Genotropin 5,3 mg (μπλε). Το GENOTROPIN Pen 12 (μωβ) πρέπει να χρησιμοποιείται με το φυσίγγιο GENOTROPIN 12 mg (μωβ).

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας GoQuick 5 mg κωδικοποιείται με χρώμα πράσινο. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας GoQuick 5,3 mg κωδικοποιείται με χρώμα μπλε. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας GoQuick 12 mg κωδικοποιείται με χρώμα μωβ.

Μορφή/Περιεκτικότητα (Για τον κατάλογο των μορφών/περιεκτικοτήτων, βλέπε παράγραφο 2)	Συσκευασίες
1	1 x 5,0 mg, 5 x 5,0 mg, 20 (4 x 5 x 5,0 mg), 1 x 5,0 mg προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας, 5 x 5,0 mg προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας
2	1 x 5,3 mg, 5 x 5,3 mg, 1 x 5,3 mg προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας, 5 x 5,3 mg προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας
3	1 x 12 mg, 1 x 12 mg + 12 βελόνες, 5 x 12 mg, 1 x 12 mg προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας, 5 x 12 mg προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η ανασύσταση της κόνεως να γίνεται μόνο με τον παρεχόμενο διαλύτη.

Φυσίγγιο δύο διαμερισμάτων: Το διάλυμα ετοιμάζεται βιδώνοντας τη συσκευή ανασύστασης ή τη συσκευής ένεσης ή την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας GoQuick κατά τρόπο, ώστε ο διαλύτης να αναμιχθεί με την σκόνη στο φυσίγγιο δύο διαμερισμάτων. Διαλύστε το φάρμακο με αργές, περιστροφικές κινήσεις. Μην αναδεύσετε δυνατά, επειδή μπορεί να προκαλέσει τη μετουσίωση της δραστικής ουσίας. Το ανασυσταμένο διάλυμα είναι σχεδόν άχρωμο ή ελαφρώς ιριδίζον. Το ανασυσταμένο ενέσιμο διάλυμα πρέπει να ελέγχεται πριν από τη χρήση και μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς σωματίδια θα πρέπει να χρησιμοποιούνται.

Λεπτομερείς οδηγίες για την παρασκευή και χορήγηση του ανασυσταμένου προϊόντος Genotropin δίνονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, παράγραφος 3 «Χορήγηση του Genotropin» και τις αντίστοιχες Οδηγίες Χρήσης που παρέχονται με τη συσκευή που χρησιμοποιείται.

Όταν χρησιμοποιείται συσκευή ένεσης, η βελόνα της ένεσης θα πρέπει να βιδώνεται στη συσκευή πριν από την ανασύσταση.

Οδηγίες απόρριψης: Προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή κατάλοιπα θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Οι άδειες προγεμισμένες πένες GoQuick δεν πρέπει ποτέ να επαναγεμίζονται και πρέπει να απορρίπτονται με κατάλληλο τρόπο.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ελλάς Α.Ε.

Λ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό
Τηλ.: 210 6785 800
Fax: 210 6785 971

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GENOTROPIN 5,0 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα με συντηρητικό: 39731/03-06-2011
GENOTROPIN 5,3 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα με συντηρητικό: 39736/03-06-2011
GENOTROPIN 12 mg κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα με συντηρητικό: 39737/03-06-2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

12-3-1996/03-06-2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

09/2022