

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΤΟΥ ΚΡΑΤΟΥΣ ΜΕΛΟΥΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Σημείωση: Το παρόν SPC (Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος) αποτελούσε παράρτημα της Απόφασης της Επιτροπής σχετικά με το παραπεμπτικό σύμφωνα με το Άρθρο 7(5) που αφορά το Genotropin και σχετικές ονομασίες. Τα κείμενα ήταν τότε έγκυρα.

Μετά την Απόφαση της Επιτροπής, οι Αρμόδιες Αρχές του Κράτους Μέλους θα ενημερώσουν τις πληροφορίες του προϊόντος όπως απαιτείται. Ως εκ τούτου, το παρόν SPC πιθανά να μην αντανακλά τα τρέχοντα κείμενα.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

<Επινοηθείσα ονομασία>

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Somatropin (INN), ανασυνδυασμένη προερχόμενη από DNA ανθρώπινη αυξητική ορμόνη που παράγεται σε E.coli.

<Συμπληρώνεται αναλόγως>

Για έκδοχα, βλ. 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Στείρα λυόφιλη σκόνη και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος. <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 και διαταραχές ανάπτυξης που σχετίζονται με σύνδρομο Turner ή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Διαταραχές ανάπτυξης (πραγματικό ύψος 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 (HV SDS < 0 κατά τη διάρκεια του περασμένου έτους) μέχρι την ηλικία των 4 ετών ή αργότερα.

Σύνδρομο Prader-Willi, 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 αυξημένη ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης ως ενήλικες ορίζονται σαν ασθενείς με γνωστή παθολογική κατάσταση της υποθαλαμο-υποφυσιακής περιοχής και τουλάχιστον μια γνωστή ανεπάρκεια ορμόνης της υπόφυσης εκτός από προλακτίνη. Στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να διενεργείται μια δυναμική δοκιμασία για διάγνωση ή αποκλεισμό ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης στην παιδική ηλικία (χωρίς ενδείξεις νόσου υποθαλάμου-υπόφυσης ή κρανιακή ακτινοβολία), συνιστάται η διενέργεια δύο δοκιμασιών, εκτός στην περίπτωση ασθενών με χαμηλές συγκεντρώσεις IGF-I (<2 SDS) στους οποίους θα πρέπει να διενεργείται μια δοκιμασία. Το σημείο περάτωσης της δυναμικής δοκιμασίας θα πρέπει να είναι επακριβές.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το δοσολογικό σχήμα και ο τρόπος χορήγησης εξατομικεύονται.

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

Ανεπαρκής έκκριση 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.

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.

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

Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια: Συνιστάται δόση 1,4 mg/m² επιφανείας σώματος την ημέρα (περίπου 0,045-0,050 mg/kg βάρους 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 κήσής τους (SGA): Συνήθως συνιστάται δόση 0,035 mg/kg βάρους σώματος ημερησίως (1 mg/m² επιφανείας σώματος ημερησίως) μέχρις ότου επιτευχθεί το τελικό ύψος (βλ. λήμμα 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 κάτω των 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 Παιδιά Ασθενείς

Ένδειξη	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 κήσής τους (SGA)	0,035	1,0

Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης σε ενήλικες: 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 της IGF-I. Στόχος της θεραπείας θα πρέπει να είναι οι συγκεντρώσεις του ομοιάζοντος με την ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα (IGF-I) να βρίσκονται εντός 2 τυπικών αποκλίσεων 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 λαμβάνουν αυξητική ορμόνη μέχρι το επίπεδο της 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. Η ημερήσια δόση συντήρησης σπάνια υπερβαίνει το 1,0 mg ημερησίως. Οι γυναίκες μπορεί να χρειαστούν υψηλότερες δόσεις από τους άντρες, και οι άντρες 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 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 μπορεί να μειωθούν. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση.

4.3 Αντενδείξεις

Το <Επινοηθείσα ονομασία> δεν πρέπει να χορηγηθεί σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ενδείξεις υπέρξεως όγκου σε εξέλιξη. Πριν από κάθε θεραπεία με αυξητική ορμόνη πρέπει να έχει ολοκληρωθεί η αντινεοπλασματική θεραπεία.

Το <Επινοηθείσα ονομασία> δεν πρέπει να χορηγηθεί για προώθηση της ανάπτυξης σε ασθενείς 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 ή οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια δεν θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με <Επινοηθείσα ονομασία>. (Όσον αφορά ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης, βλ. 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η διάγνωση και η θεραπεία με <Επινοηθείσα ονομασία> 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.

Δεν εφαρμόζεται στο Miniquick

Η μυοσίτις αποτελεί πολύ σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να σχετίζεται με το συντηρητικό μετα-κρεσόλη. Στην περίπτωση μυαλγίας ή δυσανάλογου πόνου στο σημείο της ένεσης, η μυοσίτιδα πρέπει να ληφθεί υπόψη και, αν επιβεβαιωθεί, πρέπει να χρησιμοποιείται <Επινοηθείσα ονομασία> χωρίς μετα-κρεσόλη.

Η σωματοτροπίνη μπορεί να προκαλέσει αντίσταση στην ινσουλίνη και σε μερικούς μπορεί να προκαλέσει υπεργλυκαιμία. Επομένως οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις δυσανεξίας στη γλυκόζη. Σε σπάνιες περιπτώσεις τα διαγνωστικά κριτήρια για σακχαρώδη διαβήτη τύπου II μπορεί να πληρούνται σαν αποτέλεσμα της θεραπείας με σωματοτροπίνη, ωστόσο παράγοντες κινδύνου όπως παχυσαρκία (συμπεριλαμβανομένων παχύσαρκων ασθενών με σύνδρομο Prader-Willi) οικογενειακό ιστορικό, θεραπεία με στεροειδή ή προϋπάρχουσα δυσανεξία στη γλυκόζη, έχουν παρατηρηθεί στις περισσότερες περιπτώσεις όπου αυτό συμβαίνει. Σε ασθενείς με ήδη έκδηλο σακχαρώδη διαβήτη, η αντιδιαβητική αγωγή μπορεί να χρειάζεται αναπροσαρμογή όταν αρχίζει η θεραπεία με σωματοτροπίνη.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σωματοτροπίνη έχει παρατηρηθεί αυξημένη μετατροπή T4 σε T3, που μπορεί να προκαλέσει μείωση στη συγκέντρωση της T4 στον ορό και αύξηση στη συγκέντρωση της T3. Σε γενικές γραμμές, τα περιφερικά επίπεδα θυρεοειδούς ορμόνης παραμένουν εντός των ορίων αναφοράς υγιών ατόμων. Οι επιδράσεις της σωματοτροπίνης στα επίπεδα των ορμονών του θυρεοειδή μπορεί να είναι κλινικής σημασίας σε ασθενείς με κεντρικό υποκλινικό υποθυρεοειδισμό στους οποίους μπορεί θεωρητικά να αναπτυχθεί υποθυρεοειδισμός. Αντίθετα, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη, μπορεί να εμφανισθεί ήπιος υπερθυρεοειδισμός. Συνιστάται επομένως ο έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς πριν την έναρξη της θεραπείας με σωματοτροπίνη και μετά από τις ρυθμίσεις της δοσολογίας.

Σε περίπτωση εμφάνισης δευτεροπαθούς ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης λόγω θεραπευτικής αγωγής κακοήθους νεοπλασίας, συνιστάται να αναζητούνται σημεία υποτροπής της νεοπλασίας.

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

Στην περίπτωση σοβαρού ή επαναλαμβανόμενου πονοκεφάλου, 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 θεωρηθεί σκόπιμο, η διάγνωση καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης ώστε 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 αποδρομή. Ωστόσο, η κλινική εμπειρία δείχνει ότι η επανέναρξη της θεραπείας είναι συχνά εφικτή χωρίς την επανεμφάνιση της ενδοκρανιακής υπέρτασης. Αν ξαναεφαρμοσθεί η θεραπεία με αυξητική ορμόνη, απαιτείται στενή παρακολούθηση των συμπτωμάτων της ενδοκρανιακής υπέρτασης.

Η εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών είναι περιορισμένη.

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

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. Ωστόσο, δεν έχειδειχθεί ότι η θεραπεία με αυξητική ορμόνη αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης ή τη σοβαρότητα της σκολίωσης.

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

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 ερμηνεύσουν 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, σοβαρή αντοχή στην ινσουλίνη, μελανίζουσα ακάνθωση) θα πρέπει να εκτελείται δοκιμασία αντοχής γλυκόζης από το στόμα (OGTT). Αν υπάρχει φανερός διαβήτης, δεν θα πρέπει να χορηγηθεί αναπτυξιακή ορμόνη.

Σε παιδιά SGA συνιστάται η μέτρηση του επιπέδου IGF-I πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια δυο 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, θα πρέπει να θεωρηθεί η χρήση της αναλογίας 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. Δεν 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.

Στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η νεφρική λειτουργία πρέπει να είναι κάτω του 50% της κανονικής, πριν την έναρξη της θεραπείας. Για την επιβεβαίωση της διαταραχής της σωματικής ανάπτυξης, η ανάπτυξη θα πρέπει να παρακολουθείται για ένα χρόνο πριν την έναρξη της θεραπείας. Συντηρητική

θεραπεία για τη νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να έχει καθιερωθεί και διατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται με τη μεταμόσχευση νεφρού. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν στοιχεία για το τελικό ύψος σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια θεραπεία που υποβάλλονται σε θεραπεία με <Επινοηθείσα ονομασία>.

Τα αποτελέσματα του <Επινοηθείσα ονομασία> στην ανάνηψη μελετήθηκαν σε δύο ελεγχόμενες με placebo μελέτες που περιελάμβαναν 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 <Επινοηθείσα ονομασία> 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 <Επινοηθείσα ονομασία>. 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 <Επινοηθείσα ονομασία>, θα πρέπει να μελετώνται σε σχέση με τους ενδεχόμενους κινδύνους.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Τα στοιχεία από μία μελέτη αλληλεπίδρασης που διεξήχθη σε ενήλικες με ανεπάρκεια ΑΟ δείχνουν ότι η χορήγηση σωματοτροπίνης μπορεί να αυξήσει την κάθαρση ενώσεων γνωστών ότι μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (π.χ. στεροειδή, κορτικοστεροειδή, αντισπασμωδικά και κυκλοσπορίνη). Η κλινική σημασία αυτού δεν είναι γνωστή.

Βλ. επίσης λήμμα 4.4 για οδηγίες αναφορικά με τον σακχαρώδη διαβήτη και τις διαταραχές του θυρεοειδούς και λήμμα 4.2 για οδηγίες σε σχέση με τη θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνων από το στόμα.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία της χρήσης σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα είναι ελλιπείς. Η θεραπεία με <Επινοηθείσα ονομασία> πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση σύλληψης.

Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής εγκυμοσύνης τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης μειώνονται σαφώς μετά από την 20ή εβδομάδα της κύησης, και αντικαθίστανται σχεδόν πλήρως από αυξητική ορμόνη του πλακούντα μέχρι την 30ή εβδομάδα. Εν όψει του γεγονότος αυτού, δεν θεωρείται πιθανό ότι η συνεχιζόμενη θεραπεία υποκατάστασης με σωματοτροπίνη είναι απαραίτητη σε γυναίκες με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

Δεν είναι γνωστό αν η σωματοτροπίνη αποβάλλεται στο μητρικό γάλα, ωστόσο η απορρόφηση ανέπαφης πρωτεΐνης από τον γαστρεντερικό σωλήνα του βρέφους δεν θεωρείται πιθανή.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια εξωκυτταρικού όγκου. Με την έναρξη της θεραπείας με σωματοτροπίνη η έλλειψη αυτή αποκαθίσταται ταχέως. Σε ενήλικες ασθενείς με ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με κατακράτηση υγρών, όπως περιφερικό οίδημα, εμφανίζεται δυσκαμψία των άκρων, αρθραλγία, μυαλγία και παραισθήσεις. Σε γενικές γραμμές οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές είναι ήπιες μέχρι μέτριες, εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της θεραπείας και εξαφανίζονται 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.

Παροδική τοπική δερματική αντίδραση στο σημείο της ένεσης σε παιδιά είναι συνηθισμένη.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις σακχαρώδους διαβήτη τύπου II.

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης.

Το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα δεν παρατηρείται συχνά σε ενήλικες.

Στο 1% των ασθενών που έλαβαν <Επινοηθείσα ονομασία> αναπτύχθηκαν αντισώματα. Η ικανότητα δέσμευσης των αντισωμάτων αυτών ήταν χαμηλή και γενικά χωρίς κλινική σημασία.

Νεοπλάσματα, καλοήθη και κακοήθη

Πολύ σπάνια (<1/10 000): Λευχαιμία.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Συχνά (>1/100, <1/10): Σχηματισμός αντισωμάτων.

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Σπάνια (>1/10 000, <1/1000): Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνά (>1/100, <1/10): Σε ενήλικες παραισθήσεις.

Όχι συχνά (>1/1000, <1/100): Σε ενήλικες σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, Σε παιδιά παραισθήσεις.

Σπάνια (>1/10 000, <1/1000): Καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση.

Διαταραχές του δέρματος και των μαλακών μορίων

Συχνά (>1/100, <1/10): Σε παιδιά παροδικές τοπικές δερματικές αντιδράσεις.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών

Συχνά (>1/100, <1/10): Σε ενήλικες ακαμψία των άκρων, αρθραλγία, μυαλγία.

Όχι συχνά (>1/1000, <1/100): Σε παιδιά ακαμψία των άκρων, αρθραλγία, μυαλγία.

Γενικές διαταραχές και διαταραχές στο σημείο της ένεσης

Συχνά (>1/100, <1/10): Σε ενήλικες περιφερικό οίδημα.

Όχι συχνά (>1/1000, <1/100): Σε παιδιά περιφερικό οίδημα.

Έχει αναφερθεί ότι η σωματοτροπίνη μειώνει τα επίπεδα της κορτιζόλης στον ορό, πιθανώς επηρεάζοντας τις πρωτεΐνες φορείς. Δεν έχουν αναφερθεί αλλαγές στα επίπεδα της μη δεσμευμένης κορτιζόλης στον ορό. Η κλινική σημασία των ευρημάτων αυτών φαίνεται περιορισμένη. Ωστόσο, η θεραπεία αντικατάστασης με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να βελτιστοποιείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με <Επινοηθείσα ονομασία>.

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις λευχαιμίας έχουν αναφερθεί σε παιδιά με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης τα οποία υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σωματοτροπίνη, ωστόσο η συχνότητα εμφάνισης φαίνεται όμοια με εκείνη σε παιδιά χωρίς ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει αναφερθεί περίπτωση υπερδοσολογίας ή τοξικότητας.

Η οξεία υπερδοσολογία μπορεί αρχικά να προκαλέσει υπογλυκαιμία και στη συνέχεια υπεργλυκαιμία. Η μακροχρόνια υπερδοσολογία μπορεί να επιφέρει ενδείξεις και συμπτώματα όμοια με εκείνα που προκαλούνται από υπερβολική ποσότητα ανθρώπινης αυξητικής ορμόνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: H01A C01

Η σωματοτροπίνη είναι ισχυρή μεταβολική ορμόνη σημαντική για τον μεταβολισμό των λιπιδίων, των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών. Σε παιδιά με ανεπαρκή ενδογενή αυξητική ορμόνη η σωματοτροπίνη ενισχύει τη γραμμική ανάπτυξη και αυξάνει την ταχύτητα ανάπτυξης. Σε ενήλικες καθώς και σε παιδιά η σωματοτροπίνη 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 σωματοτροπίνη. Επιπλέον με την αυξημένη λιπόλυση, η σωματοτροπίνη μειώνει την πρόσληψη τριγλυκεριδίων στις αποθήκες του σωματικού λίπους. Οι συγκεντρώσεις του IGF-I και του IGFBP3 αυξάνονται από τη σωματοτροπίνη. Επιπλέον, έχουν καταδειχθεί οι εξής δράσεις:

- **Μεταβολισμός λιπιδίων:** Η σωματοτροπίνη διεγείρει τους ηπατικούς υποδοχείς της ηπατικής LDL χοληστερόλης και επηρεάζει την εικόνα των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών στον ορό. Σε γενικές γραμμές, η χορήγηση σωματοτροπίνης σε ασθενείς με ανεπάρκεια Α.Ο. προκαλεί μείωση της LDL και των απολιποπρωτεϊνών Β του ορού. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί μείωση στην ολική χοληστερόλη του ορού.
- **Μεταβολισμός υδατανθράκων:** Η σωματοτροπίνη αυξάνει την ινσουλίνη, ωστόσο η γλυκόζη στο αίμα μετά από νηστεία, συχνά παραμένει αμετάβλητη. Τα παιδιά με υπολειπομότητα της υπόφυσης μπορεί να εμφανίσουν υπογλυκαιμία νηστείας. Η κατάσταση αυτή ανατρέπεται από τη σωματοτροπίνη.
- **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 σωματοτροπίνη. Η σωματοτροπίνη προκαλεί την κατακράτηση νατρίου, καλίου και φωσφόρου.
- **Μεταβολισμός οστών:** Η σωματοτροπίνη διεγείρει τον ρυθμό δημιουργίας και αποκατάστασης του σκελετικού οστού. Η μακροχρόνια χορήγηση σωματοτροπίνης 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 σωματοτροπίνη. Επίσης η σωματοτροπίνη 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 SGA 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 αυτόματη εμφάνιση φυσιολογικής

ανάπτυξης υποδηλώνουν αργοπορημένη ανάπτυξη + 0,5 SDS. Τα στοιχεία για μακροπρόθεσμη ασφάλεια είναι ακόμη περιορισμένα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Περίπου το 80% του <Επινοηθείσα ονομασία> που χορηγείται υποδορίως απορροφάται τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Μία υποδόρια δόση 0,035 mg/kg <Επινοηθείσα ονομασία> 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 του <Επινοηθείσα ονομασία> 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 του <Επινοηθείσα ονομασία> φαίνεται όμοια σε άνδρες και σε γυναίκες μετά από υποδόρια χορήγηση.

Πληροφορίες αναφορικά με την φαρμακοκινητική του <Επινοηθείσα ονομασία> σε ηλικιωμένα άτομα και σε παιδιά, 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 γενετοξικότητας που διεξάχθηκαν in vitro και in vivo σε μεταλλάξεις γονιδίων καθώς και σε πρόκληση χρωμοσωμικών παρεκκλίσεων ήταν αρνητικές.

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

<Συμπληρώνεται αναλόγως>

6.2 Ασυμβατότητες

<Συμπληρώνεται αναλόγως>

6.3 Διάρκεια Ζωής

<Συμπληρώνεται αναλόγως>

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

<Συμπληρώνεται αναλόγως>

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

<Συμπληρώνεται αναλόγως>

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού και απόρριψη

<Συμπληρώνεται αναλόγως>

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ