

МИНИСТЕРСТВО
НА ЗДРАВЕОПАЗВАНТО

Регистрационен № 11-135-1357/20.04.99

РДЛ № 575/15.12.1998

[Signature]

Кратка характеристика на продукта

1. Име на лекарственото средство:

Humatrope/ Хуматроп (Somatropine, rDNA origin, за инжектиране, полипептиден хормон с произход от рекомбинантна ДНК).

2. Количествен и качествен състав:

Флакони

а) Humatrope

Всеки флакон с прах за инжектиране съдържа 1.33mg. (4 IU), 5.33mg (16 IU) соматропин.

б) Разтворител

Всеки флакон съдържа 2 ml или 8 ml разтворител.

Пълнители

а) Humatrope

Наличните пълнители Humatrope съдържат 6mg (18 IU), 12mg (36 IU), 24mg (72 IU) соматропин.

б) Разтворител

Всеки пълнител се доставя в комбинирана опаковка с придружаваща го спринцовка съдържаща 3.15 ml разтворител.

HumatroPen II

а) Писалката позволява дозата да бъде избирана с нарастване от 0.04 ml. Максималният обем, който може да бъде приет при еднократно инжектиране е 0.6 ml. Нарастващата концентрация и максималната инжекционна доза за всеки пълнител са показани в следната таблица:

Пълнител	Humatrope/0.04 mL	Максимална инжекционна доза
6 mg (18 IU)	0.25 IU	3.75 IU
12 mg (36 IU)	0.50 IU	7.50 IU
24 mg (72 IU)	1.00 IU	15.00 IU

3. Лекарствена форма:

Humatrope е под формата на прах за инжектиране във Тип I флакони, респ. пълнители от кристално стъкло.

4. Клинични данни:

4.1 Показания

Деца:

Humatrope е показан за продължително лечение при деца с нарушения в растежа в резултат на неадекватна секреция на естествения ендогенен растежен хормон.

Humatrope е показан и за лечение на ниския ръст при деца със синдром на Търнър.

Възрастни:

Humatrope е показан за заместително лечение при възрастни с изявен дефицит на растежен хормон.

Пациентите трябва да отговарят на следните два критерия:

1. Начало в детската възраст

Пациенти, при които дефицитът на растежен хормон е диагностициран в детска възраст, трябва да бъдат тествани отново и дефицитът на растежен хормон да бъде доказан преди започване на заместителната терапия с Humatrope.

ИЛИ

Начало в зряла възраст: Пациенти, които имат синдром на дефицит на соматропин, самостоятелно или с множествен хормонален дефицит (хипопитуитаризъм), като резултат от заболяване на хипофизата, заболяване на хипоталамуса, операция, лъчетерапия или травма.

И

2. Биохимично доказан дефицит на растежния хормон, диагностициран като нисък анормален отговор при динамични тестове за секреция на растежен хормон.

4. 2 Дозировка и начин на приложение:

Дозата и схемата на приложение трябва да бъдат определени индивидуално. Препоръчват се следните при отделните индикации:

Дефицит на растежен хормон при деца: Препоръчителната доза е 0. 18 mg/kg - 0. 3 mg/kg (0. 5 IU/kg - 0.9 IU/kg) на кг. тегло за седмица. Тази седмична доза трябва да бъде разделена на 6 до 7 инжекции, прилагани като подкожни инжекции дневно. Възможно е и под формата на интрамускулни инжекции.

Дефицит на растежен хормон при възрастни: Препоръчителната доза в началото на терапията е 0. 04 mg/kg (0. 125 IU/kg) за седмица прилагана като подкожна инжекция дневно. Тази доза трябва да се увеличава постепенно в съответствие с индивидуалните нужди на пациента до

максимална доза 0.08 mg/kg (0.25 IU/kg) на седмица. Титрирането на дозата се базира на страничните ефекти при пациента както и на определянето на серумните нива на инсулиноподобния растежен фактор (IGF-1). Дозовите нужди могат да намаляват с нарастване на възрастта.

Пациенти със синдром на Търнър: Препоръчителната доза е 0.17 mg/kg - 0.375 mg/kg (0.5 IU/kg - 1.125 IU/kg) за седмица. Тази седмична доза трябва да бъде разделена на 6 до 7 подкожни инжекции прилагани предимно вечер. Дозата и схемата на приложение трябва да бъдат индивидуализирани за всеки пациент.

4.3 Противопоказания:

Humatrope не трябва да се използва, когато има каквито и да било данни за туморна активност. Интракраниалните лезии трябва да са неактивни и противотуморната терапия да бъде завършена преди назначаването на терапия с растежен хормон. Humatrope трябва да бъде спряно, ако има данни за туморен растеж.

Humatrope не трябва да бъде разтварян със съпътстващия разтворител, ако при пациента има данни за алергия към m-cresol или глицерин.

Humatrope не трябва да се използва за повишаване на ръстта при деца със затворени епифизи.

4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба:

Предупреждения:

Ако се появи алергия към съпътстващия разтворител, то флаконите трябва да се разтварят със стерилна вода за инжектиране. Когато Humatrope се разтваря по този начин (1) използвайте флакона само за една доза, (2) ако след разтварянето той няма да се използва веднага, то трябва да се съхранява в хладилник при температура 2° - 8°C, (3) използвайте разтвореното лекарство в рамките на 24 часа и (4) изхвърлете всяко неизползвано количество.

При съмнение за възможна проява на алергия към разтворителя, флаконите могат да се разтворят с бактериостатична вода за инжектиране, USP. Когато Humatrope се използва с бактериостатична вода (с бензилов алкохол като консервант), разтворът трябва да бъде съхраняван в хладилник при температура 2° - 8°C и да се използва в рамките на 14 дни. Бензиловият алкохол не трябва да се използва като консервант на бактериостатичната вода за инжектиране, USP при новородени.

Мерки при употреба:

Терапията с Humatrope трябва да се провежда от лекари с опит в диагностицирането и лечението на пациенти с дефицит на растежен хормон или със синдром на Търнър.

Затваряне на епифизите

Пациентите, които са лекувани с растежен хормон в детска възраст до постигане на желаната височина, трябва да бъдат изследвани отново за дефицит на растежен хормон след затваряне на епифизите, преди да бъде назначена заместителна терапия в дози, препоръчителни за възрастни.

Интракраниални лезии

Пациенти с вторичен дефицит на растежен хормон вследствие на интракраниални лезии, трябва да бъдат изследвани често за прогресията или повторното развитие на скрит болестен процес.

Повишено вътречерепно налягане

В случаите на тежко или повтарящо се главоболие, зрителни проблеми, гадене и/или повръщане се препоръчва фундоскопия за наличието на оток на папилата. Ако се докаже оток на папилата, то трябва да се предполага доброкачествено повишено вътречерепно налягане и ако се налага, лечението с растежен хормон трябва да се прекъсне.

Скрити фрактури на епифизите на големите кости:

Пациентите с ендокринни заболявания, включително и с дефицит на растежния хормон могат да развият скрити фрактури на епифизите на големите кости. Всяко дете, при което по време на терапията с растежен хормон се появи накуцване трябва да бъде изследвано.

~~Хипопитуитаризъм/ Хипотиреоидизъм~~

~~Пациентите с хипопитуитаризъм (множествен хормонален дефицит), стандартната заместителна терапия трябва да бъде адаптирана, когато се прилага лечение с Humatrope. Хипотиреоидизъм може да се развие по време на лечението с Humatrope и несъответното лечение на хипотиреоидизма може да попречи на оптималния отговор спрямо Humatrope.~~

Захарен диабет:

Хората със захарен диабет трябва да бъдат проследявани внимателно по време на лечението с Humatrope. Може да се наложи корекция на дозата на инсулина.

Възрастни:

Опит с пациенти над 60 години липсва.

Продължителна терапия:

Опитът с продължителна терапия при пациенти е малък.

Левкемия:

Левкемия е докладвана при малък брой деца лекувани с растежен хормон, включващо както растежен хормон с произход от хипофиза така и с произход от рекомбинантна ДНК (соматрем и соматропин). Връзката между левкемията и лечението с растежен хормон все още не е доказана.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия:

Тъй като растежния хормон може да индуцира състояние на инсулинова резистентност, пациентите трябва да бъдат следени за признаци на глюкозен интолеранс.

Експесивната глюкокортикоидна терапия може да попречи на оптималния отговор към Humatropе. Ако се налага заместително лечение с глюкокортикоиди, глюкокортикоидната доза трябва да бъде проследявана внимателно, за да се избегне надбъбречна недостатъчност или подтискане на растежния ефект на растежния хормон.

4.6 Канцерогенеза, мутагенеза, нарушения във фертилитета:

Humatropе е човешки растежен хормон получен чрез рекомбинантна технология. Не са докладвани сериозни нарушения по време на субхронични токсикологични проучвания.

Не са провеждани продължителни проучвания при животни за канцерогенност и нарушения във фертилитета. Няма данни до сега за Humatropе - индуцирана мутагенност.

4.7 Употреба по време на бременност и кърмене:

~~Репродуктивни проучвания при животни с Humatropе не са правени. Не се знае дали Humatropе може да предизвика усложнения на плода, когато се прилага при бременни или дали може да повлияе репродуктивните способности. Humatropе трябва да се дава при бременни само при необходимост.~~

Няма проучвания с Humatropе при кърмещи жени. Не се знае дали това лекарство се екскретира в майчиното мляко. Тъй като много лекарства се отделят в майчиното мляко е необходимо внимание тогава, когато Humatropе се прилага при кърмещи жени.

4.8 Нежелани лекарствени реакции:

Системи в организма	Странични ефекти	Честота
Организмът като цяло	Реакция на мястото на инжектиране възможно е:	≥1% и <10%

	(Болка на мястото на инжектиране) Алергия към разредителя (m-cresol/glycerin) възможно е: (Алергична реакция(ии)) Локализирана мускулна болка възможно е: (Миалгия) Доброкачествено повишение на вътречерепното налягане	$\geq 1\%$ и $< 10\%$ -- $\leq 0.1\%$
Ендокринна	Хипотироидизъм	$\geq 10\%$

Метаболитна	Отток Хипергликемия възможно е: (Глюкозен интолеранс) Инсулинова резистентност	$\geq 1\%$ и $< 10\%$ (деца) $\geq 10\%$ (възрастни) $< 1\%$ (деца) $\geq 1\%$ и $< 10\%$ (възрастни) --
Мускулноскелетна	Артралгия възможно е: (Ставна болка)	$\geq 1\%$ и $< 10\%$ (възрастни)

4.9. Предозиране:

Острото предозиране може да доведе първоначално до хипогликемия и впоследствие до хипергликемия. Продължителното предозиране може да доведе до признаци и симптоми на акромегалия, съпроводени с добре познатите ефекти на излишък от растежен хормон.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства:

Humatrope стимулира линеарния растеж: (1) при деца с липса на адекватен нормален растежен хормон, и (2) при деца с нисък ръст във връзка със синдром на Търнър. Измеримото нарастване на дължината на тялото след приема или на Humatrope или на човешки растежен хормон с произход от хипофиза е резултат от ефекта върху растежните пластинки на дългите

кости. Лечението на деца с дефицит на растежен хормон с Humatrope води до нарастване степента на растеж и концентрациите на IGF-1 (инсулиноподобен растежен фактор/ Somatomedin-C) подобни на тези наблюдавани след лечението с човешки растежен хормон с произход от хипофиза. Допълнително, той стимулира клетъчната протеинова синтеза и азотната задръжка. Линеарният растеж се подпомага отчасти от повишаването на клетъчната протеинова синтеза. Предклиничното и клинично изпитване *in vitro* показват, че Humatrope е терапевтично еквивалентен на човешкия растежен хормон с произход от хипофиза и достига еквивалентни фармакокинетични профили при здрави хора.

5.2. Фармакокинетични свойства:

Бионаличността на Humatrope е еднаква независимо дали е във флакони или пълнители. Доза от 100 IU/kg при мъже доброволци ще доведе до пикови сërумни нива (C_{max}) от порядъка на 55 ng/ml, време на полуживот (*t* 1/2) близо четири часа и максимална абсорбция (AUC [0 до ∞]) от около 475 ng*hr/ml.

6. Фармацевтични данни:

6.1. Списък на помощните вещества:

Флакони Humatrope

Humatrope

Освен соматропин всеки флакон съдържа mannitol 6, 65mg респ. 26,65mg, glycine 1, 33mg респ. 5, 33mg, dibasic sodium phosphate 0, 31mg респ. 1, 22mg. Phosphoric acid и sodium hydroxide могат да се включат за корекция на рН по време на производството ако е необходимо.

Всеки флакон с разтворител съдържа water for injection и glycerol с 3,00 g/ml (0, 3%). m-cresol, Hydrochloric acid и/ или sodium hydroxide могат да се добавят за корекция на рН ако е необходимо.

Пълнители Humatrope

Освен Humatrope всеки пълнител ще съдържа glycine 6, 00mg (за 18IU (6mg)); 12mg (за 36IU (12mg)); 24mg (за 72IU (24mg)), mannitol 18mg (за 8IU (6mg)); 36mg (за 36IU (12mg)); 72mg (за 72IU (24mg)) и dibasic sodium phosphate 1, 36mg (за 18IU (6mg)); 2, 72mg (за 36IU (12mg)); 5,43mg (за 72IU (24mg)). Phosphoric acid и/ или sodium hydroxide могат да бъдат добавени за корекция на рН по време на производствения процес ако е необходимо.

Всяка спринцовка с разтворител ще съдържа water for injection; 0.3% m-cresol като консервант и 1.7%, 0.29% и 0.29% glycerol респективно в пълнителите от 6mg (18 IU), 12mg (36 IU) 24mg (72IU).

6.2. Несъвместимости

Не са известни несъвместимости с Humatrope.

6.3. Срок на годност

Флакони Humatrope

Преди разтварянето

Опаковката от Humatrope и разтворител има срок на годност 24 месеца, когато се съхранява при 2°-8°С.

След разтваряне

Флаконите с Humatrope са годни не повече от 14 дни, когато се разтворят с разтворител за Humatrope и се съхраняват при температура 2°-8°С.

Пълнители Humatrope

Преди разтварянето

Комбинирана опаковка

(Пълнител плюс спринцовка с разтворител): 24 месеца при 2° до 8° С

След разтварянето

Пълнителите Humatrope са годни до 28 дни след разтварянето с разтворителя за Humatrope, като се съхраняват при 2° до 8° С

6.4. Специални условия за съхранение:

Да се избягва замразяването на разтворителя и на разтвореното вещество.

6.5. Данни за опаковката

Флакони Humatrope

Флакони: Humatrope се намира в тип I флакони от кристално стъкло с гумени запушалки. Humatrope е бял или почти бял прах. Концентрациите са 4IU (1.33 mg) и 16IU (5.33 mg).

Разтворител: Разтворителят е прозрачен разтвор и се намира в тип I флакони от кристално стъкло с гумени запушалки. Флаконите с разтворителя съдържат 2ml и 8ml.

Пълнители Humatrope

Пълнител: Humatrope се намира в тип I пълнител от кристално стъкло, които са силиконизирани. Пълнителите са снабдени със силиконизирано гумено бутало и халобутилова гумена запушалка, които са запечатани с пластмасова капачка. Humatrope е бял или почти бял прах. Humatrope пълнителите съдържат 6mg (18 IU), 12mg (36 IU) и 24mg (72 IU) соматропин.

Разтворител: Разтворителят е прозрачен разтвор и се намира в тип I спринцовки от кристално стъкло, които са силиконизирани. Спринцовките са снабдени със силиконизиран, с тефлонова покритие, халобутилови гумени бутала. Спринцовката с разтворител съдържа 3.15 ml разтворител, като цялото количество се използва за разтвяне на един пълнител Humatrope.

6.6. Препоръки при употреба

Флакони Humatrope

Разтворителят трябва да се инжектира във флакона с Humatrope чрез насочване на струята с течността срещу стъклената стена. Следващата стъпка на разтвянето е флакона да се завърти с внимателно въртливо движение докато съдържанието се разтвори напълно. Да не се разклаща. Полученият разтвор трябва да бъде ясен, без неразтворени частици. Ако съдържанието е мътно или съдържа неразтворени частици, съдържанието не трябва да се инжектира.

~~Преди и след инжектиране, отворът на флакона трябва да бъде почистен с алкохол или алкохолен антисептичен разтвор за да се предпази съдържанието от замърсяване при повторните отваряния на флакона.~~
прилагане на Humatrope трябва да се използват стерилни еднократни спринцовки и/или игли. Обемът на спринцовката трябва да бъде достатъчно малък, така че предписаната доза не може да бъде изтеглена от флакона с определена точност.

За писалките с Humatrope да се спазват инструкциите на производителя за соматропиновите писалки.

За пълнителите Humatrope да се спазват инструкциите на производителя за соматропиновите писалки.

7. Име и адрес на производителя

Lilly France S. A.
Rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim/ France

8. Страни, в които лекарственото средство е регистрирано
Humatrope е регистриран в Европейската общност.

