

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	И-9038 И-5039 И-9040
25-05-04	
655/27.04.04	<i>Монитор</i>

### Кратка характеристика на продукта

#### 1. Име на лекарствения продукт:

Humatrope / Хуматроп /

#### 2. Количествен и качествен състав:

Хуматроп 18 IU (6 mg) съдържа 6 mg (18 IU) соматропин  
Хуматроп 36 IU (12 mg) съдържа 12 mg (36 IU) соматропин  
Хуматроп 72 IU (24 mg) съдържа 24 mg (72 IU) соматропин

Соматропин се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология на E.coli.

За помощните вещества виж 6.1.

#### 3. Лекарствена форма:

Прах и разтворител за разтвор за инжекции

Соматропин е бял или почти бял прах. Разтворителят е прозрачен разтвор.

#### 4. Клинични данни:

##### 4.1 Показания

Деца:

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

Humatrope е показан за лечение на ниския ръст при деца със синдром на Търнър, потвърден чрез хромозомен анализ.

Humatrope е показан за лечение при забавяне на растежа при деца в препубертета с хронична бъбречна недостатъчност.

Възрастни:

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

Пациенти, които имат тежка степен на синдром на дефицит на растежен хормон в зряла възраст се определят като пациенти с доказателства за хипоталамо-хипофизарни нарушения и диагностицирана хормонална недостатъчност поне на един хормон, с изключение на пролактина. Тези пациенти трябва да се подложат на еднократен динамичен тест с оглед диагностициране или изключване на недостатъчност на растежен хормон. Пациенти, при които дефицитът на растежен хормон е диагностициран в детска възраст (при които няма доказателства за хипоталамо-хипофизарно нарушение или излагане на черепната област на йонизиращо лъчение), се

препоръчват два динамични теста , с изключение на случаите с ниска IGF-I концентрация (<2SDS), когато може да се обсъди прилагането на един тест. Стойностите за норма и патология на динамичния тест трябва да са ясно определени.

#### **4.2 Дозировка и начин на приложение:**

*Humatrope* в патрони се прилага подкожно след разтваряне.

Дозата и схемата на приложение трябва да бъдат определени индивидуално; Препоръчва се за:

Дефицит на растежен хормон при деца:

Препоръчителната доза е 0,07 – 0,10 IU (0.025 - 0.035 mg) kg телесно тегло на ден чрез подкожно инжектиране. Това е еквивалентно на приблизително 2.1-3.0 IU (0.7-1.0 mg)/m<sup>2</sup> на телесна площ за ден.

Дефицит на растежен хормон при възрастни:

Препоръчителната доза в началото на терапията е 0.15– 0.3 mg дневно чрез подкожно инжектиране. При възрастни пациенти и пациенти със затлъстяване може да е необходима по-малка начална доза.

Тази доза може да бъде прогресивно повишавана в съответствие с индивидуалните нужди на пациента на основата на клиничния отговор и плазмените концентрации на IGF-I (инсулиноподобен растежен фактор). Максимална дневна доза обикновено не надхвърля 1 mg. Концентрациите на IGF-I трябва да се поддържат под допустимата горна граница в съответствие с възрасто-специфичните граници за норма.

Минималната ефективна доза трябва да бъде използвана и необходимата доза може да бъде намалена с повишаване на възраста. Дозата на растежния хормон трябва да се намали в случаите на персистиращ оток или тежка парестезия, за да се избегне развитие на синдрома на карпалния канал.

Пациенти със синдром на Търнър:

Препоръчителната доза е 0.14IU ( 0.045-0.050 mg)/kg тегло дневно приложена подкожно,като се препоръчва да се прилага вечер.

*Тази доза е еквивалентна на приблизително 4.3 IU (1.4mg)/m<sup>2</sup> дневно.*

Деца в предпуберитет с хронична бъбречна недостатъчност.

Препоръчваната доза е 0.14 IU (0.045-0.050mg)/kg тегло дневно приложена подкожно.

Местата за подкожни инжекции трябва да бъдат различни, за да се избегне липоатрофия.

#### **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 ръста при деца със затворени епифизи.
- Не трябва да се започва лечение с растежен хормон при пациенти с остро критично заболяване като усложнение на открита сърдечна операция, множествена травма след злополука или пациенти с тежки нарушения в дишането. (вж т. 4.4.)

#### **4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба: Предупреждения:**

- Пациентите, които са лекувани с растежен хормон в детска възраст до постигане на крайната 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
- 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, след разтварянето във флакона., 2/ съхранявайте разтвора в хладилник при температура 2° - 8°C, ако той не се използва веднага след разтварянето, 3/ използвайте разтвореното лекарство в рамките на 24 часа, 4/ изхвърлете неизползваното количество.

- Диагнозата и терапията с Humatrope трябва да се провежда от лекари с съответна квалификация и опит в диагностицирането и лечението на пациенти с дефицит на растежен хормон
- Все още няма доказателства които да предполагат, че хормоно-заместителната терапия със соматропин повлиява честотата на рецидиви на вътречерепни неоплазми, но стандартната клинична практика изисква редовен контрол с подходящи методи за образна диагностика при пациенти с анамнеза за хипофизарна патология. При такива пациенти се препоръчва изследване със скенер преди започване на хормоно-заместителна терапия с соматропин.
- 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.
- По настоящем няма достатъчни доказателства които да ръководят вземане то на клинично решение при пациенти с анамнеза за повишено интракраниално налягане. Ако лечението с растежен хормон е започнато отново е необходимо внимателно мониториране за симптоми на повишено интракраниално налягане.
- Пациентите с ендокринни заболявания, включително и с дефицит на растежния хормон могат да развият по-често 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.
- Растежният хормон повишава екстратироидното превръщане от T4 в T3 и може също да отключи начален хипотироидизъм. Затова при всички пациенти е необходимо наблюдаване на тироидната функция. При пациенти с хипопитуитаризъм, стандартната заместителна терапия трябва да бъде строго мониторирана когато се прилага соматропин.
- За деца лечението трябва да бъде продължено до края на достигане на растежа. Съветва се да не се превишава препоръчаната дозировка от гледна точка на потенциалния риск от акромегалия, хипергликемия и глюкозурия.
- Преди започване на лечение с растежен хормон при забавяне на растежа при хронична бъбречна недостатъчност, пациентите трябва

да бъдат проследявани за период от една година за да се верифицира нарушение в растежа. Консервативното лечение за бъбречната недостатъчност ( което включва контрол на ацидозата, хиперпаратироидизма и храненето една година преди лечението) трябва да бъде установено и да бъде поддържано по време на лечението. Лечението с растежен хормон трябва да бъде прекъснато при бъбречна трансплантация.

- Ефектите на растежния хормон върху възстановяването са изпитани в две плацебо-контролирани клинични проучвания, които включват 522 възрастни пациента, които са били в критично състояние поради усложнения след открита сърдечна операция или коремна операция, множествена травма при злополука или които са имали тежки пристъпи на дихателна недостатъчност. Смъртността сред пациентите лекувани с растежен хормон (доза 5,3 – 8 mg/ дневно) е по-висока ( 41, 9% vs. 19.3%) сравнени с плацебо. Няма доказателства за безопасността при продължаване на растежния хормон при пациенти получаващи заместително лечение за одобрените показания, които едновременно са развили тези заболявания. Освен това, потенциалната полза от продължаване на лечението при пациенти в критично състояние трябва да се прецени срещу потенциалния риск.
- За постигане на определените терапевтични цели мъжете може да се нуждаят от по- ниски дози в сравнение с жените. Оралните естрогени увеличават необходимата доза при жени. С времето, осоено при мъже, може да се наблюдава повишаване на чувствителността към растежен хормон ( изразена в промяна на IGF-I за доза растежен хормон). Точността на дозата растежен хормон трябва да се контролира на всеки 6 месеца.
- Пациенти със захарен диабет трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението с Хуматроп. Може да се наложи корекция на инсулиновата доза.
- Липсва опит с пациенти над 60 години
- Липсва опит с продължителна терапия при възрастни пациенти

#### **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.

- Екссесивната глюкокортикоидна терапия може да потисне стимулиращия ефект върху растежа на човешкия растежен хормон. При пациенти с едновременно наличие на АСТН дефицит трябва да се уточни тяхната глюкокортикоидна доза, за да се избегне потискащия ефект върху растежа
- При жени, които приемат перорално естроген-заместително лечение, може да се наложи прилагането на по-високи дози растежен хормон за постигане на терапевтичен резултат.

#### **4.6. Употреба по време на бременност и кърмене:**

Репродуктивни проучвания при животни с Humatrope не са правени. Не се знае дали Humatrope може да предизвика увреждания на плода, когато се прилага при бременни и дали може да повлияе репродуктивните способности. Humatrope трябва да се дава при бременни само при ясна необходимост.

Няма проучвания с Humatrope при кърмещи жени. Не се знае дали това лекарство се екскретира в майчиното мляко. Тъй като много лекарства се отделят в майчиното мляко, когато Humatrope се прилага при кърмещи жени трябва да се внимава.

#### **4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

Humatrope не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

#### **4,8 Нежелани лекарствени реакции:**

Приложената таблица за нежелани лекарствени реакции и тяхната честота са базирана на клинични проучвания и пост-маркетингови спонтанни съобщения.

##### Нарушения от страна на имунната система

Свръхчувствителност към разтворителя / metacresol/ glycerol/: 1% – 10%

##### Нарушения от страна на ендокринната система

Хипотироидизъм: 1% - 10%

##### Нарушения от страна на репродуктивната система и нарушения от страна на млечната жлеза

Гинекомастия: <0.01% деца; 1% - 10% възрастни

Нарушения от страна на метаболизма и храносмилателната система

Умерена хипергликемия: 1% деца, 1% - 10% възрастни  
Инсулинова резистентност

Нарушения от страна на нервната система

Доброкачествена вътречерепна хипертония: 0,01 - 0,1%  
Главоболие > 10% възрастни  
Безсъние: < 0.01% деца; 1%-10% възрастни  
Парестезия: 0,01% - 0,1% деца; >10% възрастни

Нарушения от страна на сърдечно-съдовата система

Хипертония: < 0.01% деца; 1%-10% възрастни

Нарушения от страна на мускуло-скелетната система, свързващите тъкани и костната система

Локализирана мускулна болка /миалгия/: 1% - 10% възрастни  
Ставна болка и нарушение /артралгия/: > 10% възрастни

Общи нарушения и реакции на мястото на приложение

Слабост: 0,1% - 1%  
Болка в мястото на инжектиране /реакция/: 1% - 10%  
Оток /локален и генерализиран/: 1% - 10% деца; 10 % възрастни

Изследвания

Глюкозурия: 0,01 % деца; 0.01-0.1% възрастни

Деца

В клинични проучвания с дефицит на растежен хормон приблизително 2% от пациентите развиват антитела към растежния хормон. В проучвания при синдром на Turner, където са използвани по-високи дози до 8% от пациентите са развили антитела към растежния хормон. Свързващият капацитет на тези антитела е бил нисък и скоростта на растежа не е била повлияна неблагоприятно. При всеки болен при който лечението е било неуспешно, трябва да се извърши тестване за антитела към растежния хормон.

Леки преходни отоци може да се наблюдават в началото на лечението.

При малък брой деца които са лекувани с растежен хормон се съобщава за левкемия. Няма доказателства, че случаите на левкемия се увеличават при лица, приемали растежен хормон, без да има предразполагащи фактори.

Възрастни болни

При болни с начало на дефицит на растежен хормон в зряла възраст, в началото на лечението се съобщава за преходни оток, мускулна болка, ставна болка и нарушение.

При болни лекувани с растежен хормон при които дефицита на растежния хормон е диагностициран от детството, съобщените нежелани реакции са по-малко от тези при които началото на дефицит на растежен хормон започва в зряла възраст.

#### **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, съпътствани от известните ефекти на излишък от растежен хормон.

### **5. Фармакологични данни**

#### **5.1. Фармакодинамични свойства:**

*Фармакологична група H01A C01*

Соматропинът е полипептиден хормон произхождащ от рекомбинантна ДНК. Има 191 аминокиселини остатъци с молекулно тегло 22125 далтона. Аминокиселинната последователност на продукта е идентична с тази на човешкия растежен хормон от хипофизарен произход. Humatrope е синтезиран от щам на *E.coli*, модифициран посредством прибавяне на гена на човешкия растежен хормон.

Биологичните ефекти на Humatrope са еквивалентни на тези на човешкия растежен хормон от хипофизарен произход.

Най-изявения ефект на Humatrope е че той стимулира растежните пластинки на дългите кости. В допълнение, той подпомага задръжката на азот и синтеза на протеин в клетката.

Humatrope стимулира липидната обмяна: увеличава мастните киселини и HDL-холестеролите в плазмата и намалява общия плазмен холестерол.

Лечението с Humatrope има благоприятен ефект върху изграждането на тялото при болни с дефицит на растежен хормон, чрез редуциране на телесните мастни депа и нарастване на активната телесна маса.

Продължителното лечение на болни с дефицит на растежен хормон увеличава костната минерална плътност.

Humatrope може да предизвика инсулинова резистентност. Големи дози от човешки растежен хормон могат да нарушат глюкозния толеранс.

Наличните данни от клинични проучвания при болни със синдром на Turner показват че въпреки, че някои пациенти може да не се повлияят от това лечение, средно се наблюдава нарастване спрямо очаквания ръст с 3.3 +/- 3.9 см.

### **5.2. Фармакокинетични свойства:**

Бионаличността на Humatrope е една и съща независимо дали е във флакони или патрони. Доза от 100mcg/ kg при мъже доброволци ще доведе до пикови серумни нива (C<sub>max</sub>) от порядъка на 55 ng/ ml, време на полуелиминиране (t<sub>1/2</sub>) близо четири часа и максимална абсорбция (AUC [0 до ∞]) от около 475 ng\*hr/ ml.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Humatrope е човешки растежен хормон, получен чрез рекомбинантна технология. Не са съобщавани сериозни нарушения по време на субхронични токсикологични проучвания.

Не са провеждани продължителни проучвания при животни за канцерогенност и нарушения във фертилитета. Няма доказателства за Humatrope - индуцирана мутагенност.

## **6. Фармацевтични данни:**

### **6.1. Списък на помощните вещества:**

Патрони Humatrope

Всеки патрони съдържа лиофилизиран прах съставен от соматропин и следните помощни вещества :glycine; mannitol; dibasic sodium phosphate; phosphoric acid ; sodium hydroxide,

Разтворител в спринцовка: glycerol, m- cresol; water for injection; hydrochloric acid и sodium hydroxide,.

### **6.2. Несъвместимости**

Не са известни несъвместимости с Humatrope.

### 6.3. **Срок на годност**

Патрони Humatrope

Преди разтварянето 3 години

След разтварянето продуктът трябва да се съхранява максимум 28 дни при температура 2° да 8° C

*Не трябва да се оставят за повече от 30 минути на ден на стайна температура.*

### 6.4. **Специални условия за съхранение:**

Да се съхранява при температура 2 C- 8C (в хладилника) Да не се замръзва.

### 6.5. **Данни за опаковката**

Патрони Humatrope

Патрони и спринцовки са от стъкло тип I,

Humatrope 18 IU (6 mg) 1 патрони с прах за разтвор за инжекции и спринцовка с 3,15 мл разтворител. Опаковки x 1

Humatrope 36 IU (12 mg) 1 патрони с прах за разтвор за инжекции и спринцовка с 3,15 мл разтворител. Опаковки x 1

Humatrope 72 IU (24 mg) 1 патрони с прах за разтвор за инжекции и спринцовка с 3,15 мл разтворител. Опаковки x 1

### 6.6. **Препоръки при употреба**

Humatrope патрони

Разтваряне :Всеки патрон от Humatrope трябва да бъде разтворен с помощта на съпътстващите спринцовка и конектор съдържащи разтворител. За разтварянето, конектора се прикрепя към патрона и се инжектира цялото съдържание на предварително напълнена с разтвор спринцовка в патрона. Конектора автоматично насочва струята от течността към стъклената стена на патрона. Последвалото разтваряне се осъществява чрез внимателно поклащане назад и напред, докато съдържанието напълно се разтвори **НЕ ТРЯБВА ДА СЕ РАЗКЛАЩА ЕНЕРГИЧНО**. Полученият разтвор трябва да бъде бистър без неразтворени частици. Ако разтворът е

мътен или съдържа неразтворени частици съдържанието НЕ ТРЯБВА ДА СЕ ИНЖЕКТИРА.

Патрона е предназначен да се използва само с Humatro-Pen II. Конектора е само за еднократна употреба. След употреба се отстранява. При всяко прилагане на Humatrope се използва стерилна игла.

#### **7. Притежател на разрешението за употреба за РБългария**

Eli Lilly Export S.A., Chemin des coquelicots, CH-1214 Vernier, Geneva, Switzerland

#### **8. Регистрационен номер**

9900040/ 22.01.1999 – Humatrope 72 IU (24 mg ) powd. Inj

9900038/ 22.01.1999 – Humatrope 36 IU (12 mg ) powd. Inj

9900039/ 22.01.1999 – Humatrope 18 IU ( 6 mg ) powd. Inj

#### **9. Дата на първа регистрация**

22.01.1999

#### **10. Дата на последна ревизия на текста**

08.02. 2002 в ЕС, превод 04 юни 2003,