

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Humatrope 18 IU (6 mg) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
Humatrope 36 IU (12 mg) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
Humatrope 72 IU (24 mg) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Humatrope 18 IU:	Jedna zásobní vložka obsahuje somatropinum 6 mg. Po rekonstituci obsahuje somatropinum 2,08 mg/ml.
Humatrope 36 IU:	Jedna zásobní vložka obsahuje somatropinum 12 mg. Po rekonstituci obsahuje somatropinum 4,17 mg/ml.
Humatrope 72 IU:	Jedna zásobní vložka obsahuje somatropinum 24 mg. Po rekonstituci obsahuje somatropinum 8,33 mg/ml.

Léčivá látka somatropinum je připravena rekombinantní DNA technologií a produkována buňkami *Escherichia coli*.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Bílý nebo téměř bílý prášek.  
Rozpouštědlo je čirý bezbarvý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Pediatrická populace

Humatrope je indikován k dlouhodobé léčbě dětí s nedostatkem růstového hormonu následkem nedostatečné sekrece normálního endogenního růstového hormonu.

Humatrope je také indikován k léčbě malé postavy u dětí s cytogeneticky prokázaným Turnerovým syndromem.

Humatrope je indikován k léčbě růstové retardace u prepubertálních dětí s chronickou renální insuficiencí.

Humatrope je také indikován k léčbě pacientů, u kterých je porucha růstu spojena s deficitem SHOX genu potvrzeným analýzou DNA.

Humatrope je také indikován k léčbě malého vzrůstu u dětí (současná výška SDS <-2.5 a výška adjustovaná na dospělost SDS <-1), které se narodily malé na svůj gestační věk (SGA), s novorozeneckou výškou a/nebo délkou SDS <-2, u kterých nedošlo k růstovému výšvihů (rychlost růstu SDS <0 v průběhu posledního roku) do věku 4 let a více.

### Dospělí pacienti

Humatrope je určen dospělým s výrazným nedostatkem růstového hormonu, který byl potvrzen ve dvou různých dynamických testech (např. test s inzulínovou hypoglykemií, test s klonidínem, test s infuzí arginínu).

Současně musí být splněna následující kritéria:

a/ Pacienti, kteří měli nedostatek růstového hormonu zjištěn už v dětství, jej musí mít znovu potvrzen stimulačními testy před zahájením léčby Humatropem.

b/ Pacienti, u nichž vznikl nedostatek růstového hormonu až v dospělosti jako následek onemocnění hypothalamu nebo podvěsku mozkového, musí mít současně prokázán nedostatek alespoň jednoho dalšího (s onemocněním souvisejícího) hormonu, s výjimkou prolaktinu. Léčebná substituce tohoto hormonu má být zahájena před začátkem podávání Humatropu.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

### Dávkování

Dávkování a schéma podávání má být uzpůsobeno individuálním potřebám jedince; obecně:

*Pediatrickí pacienti s deficitem růstového hormonu:*

Doporučená dávka je 0,025-0,035 mg/kg tělesné hmotnosti denně v podkožní injekci. Tato dávka odpovídá přibližně 0,7-1,0 mg/m<sup>2</sup> povrchu těla za den.

*Pacienti s Turnerovým syndromem:*

Doporučená dávka je 0,045-0,050 mg/kg tělesné hmotnosti denně v podkožní injekci podané nejlépe navečer. Tato dávka odpovídá přibližně 1,4 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu za den.

*Prepubertální pediatrickí pacienti s chronickou renální nedostatečností:*

Doporučená dávka je 0,045-0,050 mg/kg tělesné hmotnosti denně v podkožní injekci.

*Pediatrickí pacienti s deficitem SHOX genu:*

Doporučená dávka je 0,045-0,050 mg/kg tělesné hmotnosti denně v podkožní injekci.

*Pediatrickí pacienti, kteří se narodili malí na svůj gestační věk:*

Doporučená dávka je 0,035 mg/kg tělesné hmotnosti denně (odpovídá přibližně 1,0 mg/m<sup>2</sup> povrchu těla za den) podaná subkutánní injekcí, dokud není dosaženo cílové výšky (viz bod 5.1).

Léčba by měla být přerušena po prvním roku léčby, pokud je rychlost růstu SDS nižší než +1,0 SDS. Léčba by měla být ukončena, pokud je rychlost růstu <2 cm/rok a došlo k potvrzenému uzavření růstových štěrbin odpovídající kostnímu věku >14 let (dívky), nebo 16 let (chlápci).

*Dospělí pacienti s deficitem růstového hormonu*

Doporučená počáteční dávka je 0,15-0,30 mg/den. U starších a obézních pacientů může být zapotřebí nižší dávka.

Tato dávka může být postupně zvyšována podle individuálních potřeb pacienta na základě klinické odpovědi a stanovení hladiny IGF-1. Celková denní dávka obvykle nepřekročí 1 mg. Koncentrace IGF-1 mají být udržovány pod horním limitem normálního rozsahu odpovídajícímu věku. Má být užita nejnižší účinná dávka a její potřeba se může s věkem snižovat.

Ženy mohou vyžadovat vyšší dávky než muži, přičemž muži v průběhu času vykazují zvyšující se citlivost vůči IGF-I. To znamená, že existuje riziko, že ženy, zejména na perorální estrogenové léčbě, budou poddávkovány, zatímco muži budou léčeni nadměrně.

V případě přetrvávajících edémů nebo vážné parestezie mají být dávky somatotropinu sníženy, aby se zabránilo vzniku syndromu karpálního tunelu (viz bod 4.8).

#### Způsob podání

Přípravek Humatrope se podává subkutánní injekcí po rekonstituci.

Místa vpichu subkutánních injekcí se mají měnit, aby se předešlo tukové atrofii v místě vpichu.

Návod k rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Somatropin se nesmí používat v případě prokázání nádorové aktivity. Intrakraniální nádory musí být inaktivní a před zahájením léčby růstovým hormonem musí být protinádorová léčba ukončena. Léčba má být ukončena v případě průkazného růstu nádoru

Humatrope nesmí být rozpouštěn dodávaným diluentem a podán pacientům, kteří jsou citliví na glycerol nebo metakresol.

Humatrope nesmí být používán k léčbě malého vzrůstu u dětí po uzavření růstových štěrbin.

Léčba přípravkem Humatrope nesmí být zahájena u pacientů, kteří jsou v akutním kritickém stavu po operaci na otevřeném srdci, po nitrobríšní operaci, po mnohočetných zraněních, nebo u pacientů s akutní dyspnoí (viz bod 4.4).

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Maximální doporučená denní dávka nemá být překročena (viz bod 4.2).

U bývalých pediatrických pacientů, kteří byli léčeni růstovým hormonem během dětství před dosažením konečné tělesné výšky, musí být po uzavření růstových štěrbin znovu potvrzen deficit růstového hormonu. Teprve poté může být zahájena další substituční léčba v dávkách pro dospělé.

Léčbu přípravkem Humatrope mají vykonávat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti v diagnóze a léčbě pacientů s deficiencí růstového hormonu.

Dosud nebylo prokázáno, že substituční léčba růstovým hormonem má vliv na poměr recidivy nebo opětovného růstu intrakraniálních nádorů, běžná klinická praxe však požaduje pravidelné kontroly hypofýzy u pacientů s předchozí poruchou funkce hypofýzy. U těchto pacientů se před zahájením substituce růstového hormonu doporučuje počáteční vyšetření.

U pacientů léčených somatotropinem s nádorovým onemocněním prodělaným v dětství bylo hlášeno zvýšené riziko sekundárních neoplazmat (benigních nebo maligních). Nejčastějším typem těchto sekundárních nádorů byly především intrakraniální nádory.

V případech vážné nebo opakující se bolesti hlavy, problémů zrakových, nauzey a zvracení je doporučována fundoskopie k vyšetření otoku papily. Pokud je otok papily potvrzen, má být zvážena diagnóza benigní intrakraniální hypertenze a případně vysazena léčba růstovým hormonem.

V současnosti nejsou k dispozici dostatečné podklady pro návrh klinického rozhodování u pacientů po proběhlé nitrolební hypertenzi. Je-li znovu zahájeno léčení růstovým hormonem, je nezbytné pečlivě sledovat příznaky nitrolební hypertenze.

U pacientů s endokrinními onemocněními včetně deficitu růstového hormonu může častěji dojít k epifyzeolýze v oblasti velkých kloubů. Každé dítě, u kterého se projeví během léčby růstovým hormonem kulhání, má být vyšetřeno.

Růstový hormon zvyšuje extrathyroidní konverzi T4 na T3 a může tak odhalit počínající hypotyreózu. U všech pacientů se proto doporučuje sledování funkcí štítné žlázy.

U pacientů s hypopituitarismem má být po podání somatropinu substituční terapie pečlivě sledována.

U pediatrických pacientů má léčba pokračovat, dokud nedojde k zástavě růstu. Doporučené dávky nemají být překračovány kvůli potenciálnímu riziku akromegalie, hyperglykemie a glykosurie.

Před zahájením léčby růstovým hormonem při chronické renální insuficienci má být pacient sledován po dobu jednoho roku k potvrzení sekundární poruchy růstu. Během léčby růstovým hormonem má být současně prováděna konzervativní léčba renální insuficience. V případě transplantace ledvin má být léčba růstovým hormonem přerušena.

U 522 pacientů v kritickém stavu po operaci na otevřeném srdci, po nitrobřišní operaci, po mnohočetných zraněních, nebo s akutním respiračním selháním byl pozorován vliv růstového hormonu na průběh rekonvalescence ve dvou placebem kontrolovaných studiích. U pacientů léčených růstovým hormonem (dávky 5,3 – 8 mg/den) byla úmrtnost vyšší (41,9 % vs. 19,3 %) oproti placebo. U pacientů léčených dlouhodobě růstovým hormonem pro schválené indikace, u kterých nastane výše popsáný kritický stav, nebyla bezpečnost pokračování léčby růstovým hormonem stanovena. Proto má být u těchto pacientů v akutním kritickém stavu zvážen poměr výhod a rizik při pokračování léčby růstovým hormonem.

#### Současné použití s perorální léčbou estrogenem

Pokud žena používající somatropin zahájí perorální estrogenovou léčbu, může být nutné zvýšit dávku somatropinu, aby se udržela hladina sérového IGF-I v rozmezí normálních hodnot odpovídajících věku. Naopak, pokud žena léčená somatropinem přestane užívat perorální estrogenovou léčbu, může být nutné snížit dávku somatropinu, aby se předešlo přebytku růstového hormonu a/nebo nežádoucím účinkům (viz bod 4.5). Jestliže je provedena změna cesty podání estrogenové substituce (perorální na transdermální nebo naopak), má být dávka růstového hormonu znovu nastavena. V průběhu léčby může být pozorováno zvýšení senzitivity k růstovému hormonu (vyjádřené jako změna v sérové hladině IGF-I po podání růstového hormonu), zvláště u mužů.

Nasazení léčby somatropinem může mít za následek inhibici 11 $\beta$ HSD-1 a snížení sérové koncentrace kortisolu. U pacientů léčených somatropinem může být odhalen dříve nedagnostikovaný centrální (sekundární) hypoadrenalismus vyžadující substituční léčbu glukokortikoidy. Navíc pacienti léčení substituční léčbou glukokortikoidy pro dříve diagnostikovaný hypoadrenalismus mohou vyžadovat po zahájení léčby somatropinem zvýšení jejich udržovacích nebo stresových dávek (viz bod 4.5).

#### Prader-Willi Syndrom

Po zahájení léčby růstovým hormonem byly hlášeny případy spánkové apnoe a náhlé smrti u pediatrických pacientů postižených syndromem Prader-Willi a s přítomností alespoň jednoho z následujících rizikových faktorů: závažná obezita, předchozí obstrukce horních cest dýchacích nebo spánková apnoe a neidentifikovaná respirační infekce. U pacientů s deficitem růstového hormonu, kteří

zároveň trpí syndromem Prader-Willi, má lékař při preskripci růstového hormonu zvážit poměr přínosu a rizika léčby. Humatrope není indikován u pacientů trpících syndromem Prader-Willi s nedignostikovaným deficitem růstového hormonu.

Protože somatropin může snižovat citlivost na inzulín, pacienti mají být monitorováni, aby byla odhalena případná intolerance glukózy. U pacientů s diabetem mellitem může být po zahájení léčby somatropinem zapotřebí úpravy dávky inzulínu. Pacienti s diabetem mellitem nebo intolerancí glukózy mají být během léčby somatropinem pečlivě monitorováni.

Starší pacienti (věk  $\geq 65$  let) jsou citlivější k účinku přípravku Humatrope a mohou být náchylnější k rozvoji závažných nežádoucích účinků. Zkušenosti u pacientů nad 80 let jsou omezené.

Není dostatek zkušeností s dlouhotrvající léčbou dospělých.

Před zahájením léčby dětí s SGA mají být před zahájením léčby vyloučeny další možné příčiny poruchy růstu.

Před zahájením léčby dětí s SGA a následně v ročních intervalech se doporučuje sledování plazmatické hladiny inzulínu a glukózy v krvi nalačno. U pacientů s vyšším rizikem vývoje diabetu mellitu (např. rodinná anamnéza, obezita, závažná inzulínová rezistence, acanthosis nigricans) má být proveden perorální glukózový toleranční test. Jestliže dojde k rozvoji diabetu, růstový hormon nemá být podáván, dokud nedojde ke stabilizaci antidiabetické terapie. Růstový hormon může být nadále podáván společně s pečlivým sledováním metabolických parametrů. Může být zapotřebí zvýšení dávky inzulínu.

Před zahájením léčby dětí s SGA a následně v půlročních intervalech se doporučuje sledování plazmatických koncentrací IGF-I. Pokud hladiny IGF-I opakovaně překračují +2 SD v porovnání k referenčním hodnotám odpovídajícím pohlaví, věku a vývoje puberty, mají být při úpravě dávky brán do úvahy poměr IGF-I/IGFBP-3.

Vzhledem k omezeným zkušenostem se nedoporučuje zahájení léčby přípravkem Humatrope u dětí s SGA a dětí s deficitem SHOX genu ve věku blízcím se pubertě.

Pokud je u dětí, které se narodily malé na svůj gestační věk (SGA), léčba růstovým hormonem ukončena před dosažením cílové výšky, může dojít k částečné ztrátě možné cílové výšky.

#### Pankreatitida

Ačkoli je vzácná, má být pankreatitida zvažována u pacientů léčených somatropinem, u nichž se objevila bolest břicha, a to zvláště u dětí.

#### Vývoj skoliózy u pediatrických pacientů

U dětí se může v obdobích rychlého růstu vyvíjet skolióza. Příznaky skoliózy je nutné během léčby sledovat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v denní dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

U pacientů s diabetem mellitem, kteří zároveň používají somatropin, může být zapotřebí úprava dávky inzulínu a/nebo perorálních antidiabetik.

Současná léčba glukokortikoidy snižuje růst podporující účinek přípravku Humatrope. Pacientům s deficitem ACTH má být náhradní léčba glukokortikoidy pečlivě upravena, aby se předešlo inhibičnímu účinku na růst. Růstový hormon snižuje přeměnu kortisonu na kortisol a může odhalit dříve

nediagnostikovaný centrální hypoadrenalismus nebo způsobit neúčinnost nízkých dávek substitučních glukokortikoidů (viz bod 4.4).

U žen užívajících perorální estrogenovou substituci může být k dosažení cíle léčby nutná vyšší dávka růstového hormonu (viz bod 4.4).

Somatropin může zvyšovat enzymatickou aktivitu cytochromu P450 (CYP) a může tak vést ke snížení plazmatických koncentrací a snížení účinnosti přípravků metabolizovaných prostřednictvím CYP3A, jako jsou pohlavní hormony, kortikosteroidy, cyklosporin a antikonvulziva.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Není známo, zda Humatrope, podaný těhotným ženám může poškodit plod nebo narušit reprodukční schopnost. Humatrope má být podán těhotným ženám pouze v případě nezbytnosti.

##### Kojení

Nejsou k dispozici žádné studie s podáváním Humatrope kojícím matkám. Není známo, zda tento lék je vylučován do lidského mléka. Protože je však mnoho léků do lidského mléka vylučováno, má být Humatrope podáván kojícím matkám s opatrností.

##### Fertilita

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nebyly s přípravkem Humatrope provedeny.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Humatrope nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Následující tabulka podává seznam nežádoucích účinků a laboratorních nálezů pozorovaných ve spontánních hlášeních a v klinických hodnoceních. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Ohodnocení frekvencí výskytu: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
<b>Poruchy imunitního systému</b>					
	Hypersenzitivita na rozpouštědlo (metakresol, glycerol)				Hypersenzitivita na léčivou látku
<b>Endokrinní poruchy</b>					
	Hypothyroidismus		Pankreatitida		
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>					
		Gynekomastie			
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>					

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
	Mírná hyperglykemie (dospělí)	Mírná hyperglykemie (pediatřiční pacienti)	Diabetes mellitus 2. typu (pediatřiční pacienti)		Diabetes mellitus 2. typu (dospělí) Inzulínová rezistence
<b>Poruchy nervového systému</b>					
Bolest hlavy (dospělí)	Insomnie (dospělí) Parestézie (dospělí) Syndrom karpálního tunelu		Benigní intrakraniální hypertenze Parestézie (pediatřiční pacienti)	Insomnie (pediatřiční pacienti)	
<b>Cévní poruchy</b>					
	Hypertenze (dospělí)			Hypertenze (pediatřiční pacienti)	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>					
	Dyspnoe (dospělí) Spánková apnoe (dospělí)				
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>					
Bolest kloubů (dospělí)	Lokalizovaná bolest svalů (dospělí) Vývoj skoliózy (pediatřiční pacienti)		Lokalizovaná bolest svalů (pediatřiční pacienti)		
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>					
Otoky (lokální a celkové) (dospělí)	Bolest v místě aplikace injekce Otoky (lokální a celkové) (pediatřiční pacienti)	Slabost			
<b>Vyšetření</b>					
			Glykosurie (dospělí)	Glykosurie (pediatřiční pacienti)	

### Pediatrická populace

V klinických studiích s deficiencí růstového hormonu se asi u 2 % pacientů vyvinou protilátky proti růstovému hormonu. Pokud se používá vyšších dávek (u Turnerova syndromu), vyvinou se protilátky až u 8 % pacientů. Afinita těchto protilátek proti růstovému hormonu je však nízká a nedochází k ovlivnění rychlosti růstu. U každého pacienta, který neodpovídá na léčbu, mají být zkoumány protilátky proti růstovému hormonu.

Na začátku léčby byly pozorovány mírné a přechodné otoky.

U malého počtu dětí, které byly léčeny růstovým hormonem, došlo k vývinu leukémie. Vztah mezi leukémií a léčbou růstovým hormonem je nejistý.

### Dospělí pacienti

U pacientů s deficitem růstového hormonu vzniklým v dospělosti byly na počátku léčby hlášeny přechodné otoky, bolesti svalů a kloubů.

Dospělí pacienti, u kterých došlo k vývinu deficitu již v dětství, mají méně nežádoucích účinků než pacienti, u kterých došlo k deficitu až v dospělosti.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím Státního ústavu pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Akutní předávkování by mohlo vést k hypoglykémii a následnému přechodu do hyperglykemie. Dlouhodobé předávkování by se mohlo projevit známkami a příznaky akromegalie v souladu se známým účinkem nadbytku lidského růstového hormonu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: hormony předního laloku hypofýzy a analoga,  
ATC kód: H01AC01

Humatrope je rekombinantní polypeptidický hormon. Má 191 aminokyselin a molekulární váhu 22 125 daltonů. Sekvence aminokyselin léčivé látky je stejná jako u lidského růstového hormonu produkovaného hypofýzou. Humatrope je syntetizován v kmeni bakterií *Escherichia coli*, který byl modifikován vložím genu pro lidský růstový hormon.

Biologický účinek přípravku Humatrope je terapeuticky shodný s lidským růstovým hormonem získávaným z hypofýzy.

Humatrope stimuluje růstové ploténky dlouhých kostí. Zvyšuje buněčnou proteosyntézu a asimilaci dusíku.

Humatrope stimuluje metabolismus tuků. Výsledkem může být snížení hladiny celkového plazmatického cholesterolu a zvýšení plazmatické hladiny mastných kyselin a HDL cholesterolu.

Léčba přípravkem Humatrope působí u pacientů s deficitem růstového hormonu příznivě na stavbu těla, ubývá tělního tuku a přibývá svalové hmoty. Dlouhodobá terapie zvyšuje minerální hustotu kostí.

Humatrope může způsobit inzulinovou rezistenci. Velké dávky lidského růstového hormonu mohou způsobit poruchu glukózové tolerance.

Údaje z klinických studií prováděných na pacientech s Turnerovým syndromem ukazují, že ačkoliv některé pacientky na léčbu nereagují, bylo celkově pozorováno zvýšení předpovězené výšky s průměrem  $3,3 \pm 3,9$  cm.



V klinickém hodnocení vykazali pacienti s SGA (průměrný věk  $9,5 \pm 0,9$  let), kteří byli léčeni přípravkem Humatrope v dávce  $0,067$  mg/kg/den po dobu dvou let, v průběhu léčby průměrný výškový přírůstek SDS  $+1,2$ . Výsledky získané tímto klinickým hodnocením přípravku Humatrope jsou srovnatelné s výsledky popisovanými u ostatních přípravků s rekombinačním růstovým hormonem.

### Pediatrická populace

"Otevřená, multicentrická observační studie GeNeSIS (Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study) byla provedena jako peregistrační studie hodnocení bezpečnosti. Pediatrické údaje týkající se hodnot standardní odchylky konečné výšky ve schválených indikacích jsou: u nedostatku růstového hormonu,  $1,39 \pm 1,14$ ; u Turnerova syndromu,  $0,95 \pm 0,82$ ; při poruše růstu spojené s homeoboxovým deficitem SHOX genu (SHOX-D),  $0,86 \pm 0,91$ ; u malého vzrůstu vzhledem ke gestačnímu věku (SGA),  $1,11 \pm 0,96$  a při chronické renální insuficienci (CRI)  $0,88 \pm 0,81$  po  $6,0 \pm 3,7$ ,  $6,4 \pm 3,3$ ,  $4,7 \pm 2,6$ ,  $5,4 \pm 3,0$  a  $5,8 \pm 2,8$  letech léčby somatropinem.

Výsledky dlouhodobé observační studie (GeNeSIS) léčby somatropinem v pediatrii zahrnovaly údaje od 22 311 pacientů léčených somatropinem (63,0 % nedostatek růstového hormonu, 12,7 % idiopatická porucha růstu, 8,4 % Turnerův syndrom, 5,7 % malý vzrůst vzhledem ke gestačnímu věku, 2,6 % deficit SHOX genu, 0,4 % chronická renální insuficience, 5,5 % jiné a 1,7 % neznámé) a byly v souladu se známým bezpečnostním profilem somatropinu. Klíčové bezpečnostní cíle studie, tj. výskyt diabetu 2. typu, *de novo* rakoviny a úmrtnosti byly posuzovány ve srovnání s obecnou populací, na základě dat z registru. U osmnácti z 21 448 pacientů léčených somatropinem a způsobilých k analýze, se rozvinul diabetes mellitus 2. typu; nicméně u 13 z 18 pacientů existovaly rizikové faktory diabetu. Standardizovaný poměr incidence (95% CI) diabetu 2. typu u dětí léčených somatropinem byl významně zvýšen (3,77 (2,24 až 5,96)), ale výskyt u 16,8 případů na 100 000 osoboroků expozice je vzácný. Standardizovaný poměr incidence (95% CI) primárních onkologických onemocnění u pacientů bez předchozí anamnézy byl 0,71 (0,39 až 1,20) na základě nahlášených 14 případů. U pacientů léčených somatropinem bylo hlášeno 45 úmrtí.

Standardizovaný poměr úmrtnosti (95% CI), na základě nahlášených 42 úmrtí pacientů sledovaných během studie byl 0,6 (0,4 až 0,8) z celkové příčiny úmrtnosti u všech diagnóz pacientů s nízkým tělesným vzrůstem; pouze u podskupiny pacientů s anamnézou deficitu organického růstového hormonu, a zejména kvůli předchozí malignitě, byl standardizovaný poměr úmrtnosti významně zvýšen.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Dávka  $100$   $\mu$ g/kg dospělým dobrovolníkům (mužům) způsobí maximální sérovou hladinu ( $C_{max}$ ) asi  $55$  ng/ml, poločas ( $t_{1/2}$ ) téměř 4 hodiny a maximální absorpci (AUC [ $0-\infty$ ]) asi  $475$  ng\* $\mu$ g/ml.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Humatrope je lidský růstový hormon vyráběný rekombinantní technologií. Při subchronických toxikologických studiích nebyly hlášeny žádné závažné události. S tímto lidským růstovým hormonem (Humatrope) nebyly prováděny dlouhodobé studie karcinogenicity a ovlivnění fertility u zvířat. Dosud nebylo zaznamenáno, že by Humatrope působil mutageně.

# **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## **6.1 Seznam pomocných látek**

Zásobní vložka s práškem: mannitol, glycin, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, kyselina fosforečná 10%, hydroxid sodný

Stříkačka s rozpouštědlem: glycerol, metakresol, kyselina chlorovodíková 10%, hydroxid sodný, voda pro injekci

## 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

## 6.3 Doba použitelnosti

Před rekonstitucí: 3 roky

Po rekonstituci: přípravek může být uchováván v chladničce (2 °C – 8 °C) až po dobu 28 dnů. Vystavení pokojové teplotě nemá překročit 30 minut denně.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## 6.5 Druh obalu a velikost balení

Přípravek Humatrope je dostupný v následujících velikostech balení:

Humatrope 18 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok:	1 zásobní vložka (sklo třídy I) obsahující 6 mg prášku pro injekční roztok a 3,17 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pryžovým pístem. Velikost balení 1 zásobní vložka a 1 stříkačka s 3,17 ml rozpouštědla
Humatrope 36 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok:	1 zásobní vložka (sklo třídy I) obsahující 12 mg prášku pro injekční roztok a 3,15 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pryžovým pístem. Velikost balení 1 zásobní vložka a 1 stříkačka s 3,15 ml rozpouštědla
Humatrope 72 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok:	1 zásobní vložka (sklo třídy I) obsahující 24 mg prášku pro injekční roztok a 3,15 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pryžovým pístem. Velikost balení 1 zásobní vložka a 1 stříkačka s 3,15 ml rozpouštědla

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

### Pokyny pro přípravu a zacházení:

Rekonstituce: Každá zásobní vložka Humatrope má být rekonstituována pomocí přibalené stříkačky s rozpouštědlem. Při rekonstituci připojte zásobní vložku k předplněné stříkačce s rozpouštědlem a vpravte celý obsah předplněné stříkačky do zásobní vložky. Jehla rozpouštědla směřuje proud tekutiny proti skleněné stěně zásobní vložky. Poté zásobní vložku 10x jemně otočte nahoru a dolů až do úplného rozpuštění obsahu. NETŘEPEJTE. Výsledný roztok by měl být čirý, bez viditelných částic. Pokud je roztok zakalený nebo obsahuje viditelné částice, NESMÍ BÝT aplikován.

Zásobní vložky jsou vyrobeny pouze pro použití v dávkovači/peru HumatroPen. Při založení zásobní vložky, připojení jehly a aplikaci přípravku Humatrope dodržujte pokyny výrobce pera.

Stříkačka s rozpouštědlem je pouze pro jednorázové použití. Po použití ji zlikvidujte. Pro každou aplikaci Humatrope je nutná sterilní jehla.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Pobřežní 394/12  
186 00 Praha 8  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Humatrope 18 IU (6 mg) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok: 56/158/89-A/C  
Humatrope 36 IU (12 mg) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok: 56/158/89-B/C  
Humatrope 72 IU (24 mg) prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok: 56/158/89-C/C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15.5.1989  
Datum posledního prodloužení registrace: 16.11.2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

13. 8. 2021