

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Humatrope 6 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Humatrope 12 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Humatrope 24 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Humatrope 6 mg:	En vložek vsebuje 6 mg somatropina in 0,25 mg natrija. Po rekonstituciji vsebuje 2,08 mg/ml somatropina in 0,08 mg/ml natrija.
Humatrope 12 mg:	En vložek vsebuje 12 mg somatropina in 0,51 mg natrija. Po rekonstituciji vsebuje 4,17 mg/ml somatropina in 0,16 mg/ml natrija.
Humatrope 24 mg:	En vložek vsebuje 24 mg somatropina in 1,03 mg natrija. Po rekonstituciji vsebuje 8,33 mg/ml somatropina in 0,33 mg/ml natrija.

Somatropin je izdelan v celicah *Escherichia coli* s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Prašek je bele do belkaste barve.
Vehikel je prozorna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pediatrični bolniki

Zdravilo Humatrope je indicirano za dolgotrajno zdravljenje otrok z zastojem v rasti zaradi nezadostnega izločanja normalnega endogenega rastnega hormona.

Zdravilo Humatrope je indicirano tudi za zdravljenje nižje rasti pri otrocih s Turnerjevim sindromom, potrjenim s kromosomsko analizo.

Zdravilo Humatrope je indicirano tudi za zdravljenje zastoja v rasti pri otrocih pred puberteto s kroničnim popuščanjem ledvic.

Zdravilo Humatrope je indicirano tudi za zdravljenje bolnikov z zastojem v rasti, povezanim s pomanjkanjem SHOX (short stature homeobox-containing gene), potrjenim z analizo DNK.

Zdravilo Humatrope je indicirano tudi za motnjo rasti majhnih otrok (sedanja višina SDS < -2,5 ter prilagojena višina staršev SDS < -1), ki so bili rojeni majhni glede na gestacijsko starost (*Small for Gestation Age*, SGA), s porodno težo in/ali dolžino pod -2 SD, ki niso nadoknadili zaostanka v rasti (hitrost rasti SDS < 0 v zadnjem letu) do 4. leta starosti ali kasneje.

Odrasli bolniki

Zdravilo Humatrope je indicirano za nadomestno zdravljenje pri odraslih z izrazitim pomanjkanjem ravnega hormona.

Bolniki s hudim pomanjkanjem ravnega hormona v odraslosti so definirani kot bolniki z znano patologijo osi hipotalamus - hipofiza in vsaj enim znanim pomanjkanjem hipofiznega hormona, ki ni prolaktin. Ti bolniki naj opravijo en dinamični test, s katerim se bodisi dokaže bodisi izključi pomanjkanje ravnega hormona. Pri bolnikih z izoliranim pomanjkanjem ravnega hormona od otroštva dalje (brez dokazov bolezni osi hipotalamus - hipofiza ali obsevanja glave) je treba priporočiti dva dinamična testa, razen pri tistih z nizkimi IGF-I koncentracijami ($< -2\text{SDS}$), pri katerih zadošča en test. Mejna točka dinamičnega testa mora biti strogo določena.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje in urnik dajanja naj bosta prilagojena vsakemu posamezniku.

Pediatrični bolniki s pomanjkanjem ravnega hormona

Priporočeni odmerek je 0,025 - 0,035 mg/kg telesne mase na dan s subkutano injekcijo. To ustreza približno 0,7 - 1,0 mg/m² telesne površine na dan.

Odrasli bolniki s pomanjkanjem ravnega hormona

Priporočeni začetni odmerek je 0,15 - 0,30 mg na dan. Pri starejših in čezmerno prehranjenih bolnikih bo morda potreben nižji začetni odmerek.

Ta odmerek se postopoma viša glede na zahteve posameznega bolnika, temelječe na kliničnem odzivu in serumskih IGF-I koncentracijah. Celotni dnevni odmerek navadno ne presega 1 mg. IGF-I koncentracije je treba vzdrževati pod zgornjo mejo starostno specifičnega normalnega razpona.

Uporablja naj se minimalni efektivni odmerek. Potrebe po odmerku se lahko s starostjo znižujejo.

Ženske lahko potrebujejo večje odmerke kot moški, pri čemer se občutljivost za IGF-I pri moških s časom povečuje. To pomeni, da pri ženskah, še posebej tistih, ki se zdravijo s peroralnimi estrogeni, obstaja tveganje za nezadostno zdravljenje, pri moških pa za prekomerno zdravljenje.

Odmerjanje somatotropina naj se v primerih vztrajajočega edema ali hudih parestezij zniža, s čimer se da izogniti razvoju sindroma karpalnega kanala (glejte poglavje 4.8).

Bolniki s Turnerjevim sindromom

Priporočeni odmerek je 0,045 - 0,050 mg/kg telesne mase na dan, dano kot subkutana injekcija, najbolje zvečer.

To ustreza približno 1,4 mg/m² na dan.

Pediatrični bolniki pred puberteto s kroničnim ledvičnim popuščanjem

Priporočeno odmerjanje je 0,045 - 0,050 mg/kg telesne mase na dan, dano kot subkutana injekcija.

Pediatrični bolniki s pomanjkanjem SHOX

Priporočeni odmerek je 0,045 - 0,050 mg/kg telesne mase na dan, dano kot subkutana injekcija.

Pediatrični bolniki, ki so rojeni majhni glede na gestacijsko starost (SGA)

Priporočeni odmerek je 0,035 mg/kg telesne mase na dan (ekvivalentno 1 mg/m² telesne površine na dan), dano kot subkutana injekcija, dokler ni dosežena končna višina (glejte točko 5.1). Zdravljenje moramo prekiniti po prvem letu zdravljenja, če je hitrost rasti pod +1,0 SDS. Zdravljenje moramo prekiniti, če je hitrost rasti < 2 cm/leto in, če je potrebna potrditev, pri kostni starosti > 14 let (dekleta) ali > 16 let (dečki), ustrezno glede na zapiranje epifiznih rastnih ploščic.

Način uporabe

Zdravilo Humatrope se po pripravi daje s subkutano injekcijo.

Mesto injiciranja subkutanih injekcij je treba spreminjati, s čimer se da izogniti lipoatrofiji.

Za navodila o rekonstituciji pred dajanjem zdravila glejte poglavje 6. 6.

4.3 Kontraindikacije

Somatropin se ne sme uporabljati, kadar obstajajo kakršni koli dokazi aktivnosti tumorja. Intrakranialni tumorji morajo biti neaktivni in protitumorsko zdravljenje mora biti končano pred začetkom zdravljenja z rastnim hormonom. Če obstajajo dokazi tumorske rasti, je treba zdravljenje prekiniti.

Zdravilo Humatrope se pri bolnikih z znano občutljivostjo za metakrezol ali glicerol ne sme pripravljati s priloženim vehiklom.

Zdravilo Humatrope se ne sme uporabljati za spodbujanje rasti pri otrocih z zaprtimi epifizami.

Rastnega hormona ne smemo uvesti za zdravljenje bolnikov z akutno nevarno boleznijo zaradi zapletov po operacijah na odprtem srcu ali operacijah trebuha, multiplih poškodb ob nesreči ali bolnikom z akutno respiratorno odpovedjo (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Najvišjega priporočenega dnevnega odmerka se ne sme preseči (glejte poglavje 4.2).

Nekdanje pediatrične bolnike, ki so bili z rastnim hormonom zdravljeni v otroštvu, dokler niso dosegli končne višine, je treba ponovno oceniti glede pomanjkanja rastnega hormona po zaprtju epifiz, in sicer še preden se uvede nadomestno zdravljenje z odmerki, priporočenimi za odrasle.

Diagnozo in zdravljenje z zdravilom Humatrope naj uvedejo in spremljajo zdravniki z ustreznimi kvalifikacijami in izkušnjami pri diagnostiki in vodenju bolnikov s pomanjkanjem rastnega hormona ter s stanji brez pomanjkanja rastnega hormona, ki vodijo k nižji rasti.

Doslej ni bilo dokazov, zaradi katerih bi lahko sumili, da nadomeščanje ravnega hormona vpliva na stopnjo ponovitve ali ponovne rasti intrakranialnih novotvorb, vendar standardna klinična praksa pri bolnikih s patologijo hipofize v anamnezi zahteva redno slikanje hipofize. Pri teh bolnikih je pred uvedbo nadomestnega zdravljenja z ravnim hormonom priporočeno osnovno slikanje.

Pri bolnikih, ki so v otroštvu preboleli raka in so se zdravili s somatropinom, so poročali o povečanem tveganju za ponovni nastanek neoplazme (benigne ali maligne). Najpogostejša oblika teh neoplazem so bili znotrajlobanjski tumorji.

V primerih hudega ali ponavljajočega se glavobola, motenj vida, slabosti in/ali bruhanja je priporočena fundoskopija zaradi možnosti edema papile. Če je edem papile potrjen, je treba upoštevati tudi možnost diagnoze benigne intrakranialne hipertenzije in po potrebi prekiniti zdravljenje z ravnim hormonom.

Doslej ni zadostnih dokazov za vodenje postopka kliničnega odločanja pri bolnikih z razrešeno intrakranialno hipertenzijo. Če se zdravljenje z ravnim hormonom ponovno uvede, je nujno skrbno spremljanje za odkritje simptomov intrakranialne hipertenzije.

Pri bolnikih z motnjami delovanja žlez z notranjim izločanjem, vključno s pomanjkanjem ravnega hormona, lahko pogosteje pride do dislokacije kapitalnih epifiz. Vsakega otroka, ki med zdravljenjem z ravnim hormonom začne šepati, je treba oceniti.

Rastni hormon poveča zunajščitnično pretvorbo T4 v T3 in lahko kot tak razkrije začetni hipotiroidizem. Zato je pri vseh bolnikih treba spremljati delovanja ščitnice. Pri bolnikih s hipopituitarizmom je treba ob dajanju somatropina skrbno spremljati standardno nadomestno zdravljenje.

Pri pediatričnih bolnikih je treba zdravljenje nadaljevati, dokler rast ni zaključena. Z ozirom na možno tveganje za akromegalijo, hiperglikemijo in glikozurijo je priporočljivo, da se ne preseže priporočenega odmerjanja.

Pred uvedbo zdravljenja s somatropinom za zastoj v rasti zaradi kroničnega ledvičnega popuščanja je treba bolnike spremljati eno leto, da se potrdi motnja rasti. Uvesti je treba konservativno zdravljenje ledvičnega popuščanja (kar vključuje nadzor acidoze, hiperparatiroidizma in stanja prehranjenosti v obdobju enega leta pred uvedbo zdravljenja) in ga med zdravljenjem nadaljevati. Zdravljenje s somatropinom je treba v času presaditve ledvic ukiniti.

Učinke ravnega hormona na okrevanje so preučevali v dveh s placebo kontroliranih kliničnih preizkušanjih, ki sta vključevali 522 odraslih bolnikov, kritično bolnih zaradi zapletov po operacijah na odprtem srcu ali trebušnih operacijah, multiplih poškodb ob nesreči, ali z akutno respiratorno odpovedjo. Smrtnost je bila med bolniki, zdravljenimi z ravnim hormonom (odmerki 5,3 - 8 mg/dan), višja (41,9 % proti 19,3 %) v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Varnost nadaljevanja zdravljenja z ravnim hormonom pri bolnikih, ki prejema nadomestne odmerke za odobrene indikacije in sočasno razvijejo te bolezni, ni bila ugotovljena. Zato je treba možno korist nadaljevanja zdravljenja bolnikov z akutnimi kritičnimi boleznimi pretehtati glede na možna tveganja.

Če se ženska, ki jemlje somatropin, začne zdraviti s peroralnimi estrogeni, bo odmerek somatropina morda treba povečati, da se vrednosti serumskega IGF-1 ohranijo v normalnem starostno primernem razponu. Nasprotno, če ženska, ki se zdravi s somatropinom, preneha z zdravljenjem s peroralnimi estrogeni, bo odmerek somatropina morda treba zmanjšati, da se prepreči presežek ravnega hormona in/ali pojav neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5). V primeru spremembe poti dajanja estrogena (s peroralne na transdermalno ali obratno) je treba rastni hormon na novo titrirati. S časom lahko opazimo povečano občutljivost za rastni hormon (izraženo kot sprememba vrednosti IGF-I v serumu na odmerek ravnega hormona), zlasti pri moških.

Uvedba zdravljenja s somatropinom lahko povzroči zaviranje 11 β HSD-1 in zmanjšanje koncentracij kortizola v serumu. Pri bolnikih, ki se zdravijo s somatropinom, se lahko izrazi predhodno prikriti centralni (sekundarni) hipoadrenalizem, ki lahko zahteva nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi. Pri bolnikih, ki zaradi predhodno ugotovljenega hipoadrenalizma že prejemajo nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi, bo po uvedbi zdravljenja s somatropinom morda treba povečati vzdrževalni ali stresni odmerek glukokortikoidov (glejte poglavje 4.5).

Razen v primeru, ko imajo bolniki s Prader-Willi sindromom diagnosticirano tudi pomanjkanje ravnega hormona, zdravilo Humatrope ni indicirano za zdravljenje bolnikov, ki imajo zastoj v rasti zaradi genetsko potrjenega Prader-Willi sindroma.

Obstajajo poročila o apneji v spanju in nenadni smrti po pričetku zdravljenja z ravnim hormonom pri bolnikih s Prader-Willi sindromom, ki so imeli prisotnega enega ali več naslednjih dejavnikov tveganja: huda debelost, obstrukcija zgornjih dihal ali apneja v spanju v preteklosti, ali nedefinirana respiratorna infekcija.

Ker somatropin lahko zmanjša občutljivost na insulin, je treba pri bolnikih nadzorovati znake intolerance za glukozo. Pri bolnikih z diabetesom mellitusom je po uvedbi zdravljenja s somatropinom morda potrebna prilagoditev odmerka insulina. Bolnike s sladkorno boleznijo ali intoleranco za glukozo je treba med zdravljenjem s somatropinom skrbno spremljati.

Starejši bolniki (≥ 65 let) so morda bolj občutljivi na delovanje zdravila Humatrope, zato so morda bolj nagnjeni k razvoju neželenih učinkov.

Izkušenj z zdravljenjem bolnikov, starejših od 80 let, je malo.

Izkušnje z dolgotrajnim zdravljenjem odraslih so pomanjkljive.

Pred zdravljenjem majhnih otrok, ki so bili rojeni majhni glede na gestacijsko starost (SGA), morajo biti izključeni drugi medicinski razlogi ali zdravljenja, ki bi lahko razložila motnje v rasti.

Bolniki s povečanim tveganjem za diabetes mellitus (npr. družinska anamneza diabetesa, debelost, huda insulinska rezistenca, akantozna nigricans), bi morali pred pričetkom zdravljenja z zdravilom Humatrope biti testirani v skladu z veljavnimi diagnostičnimi standardi za diabetes mellitus. Če je diabetes potrjen, ravnega hormona ne smemo dajati, dokler bolnik nima urejenega zdravljenja diabetesa. Nato lahko uvedemo ravnega hormon s skrbnim nadzorom diabetične metabolne kontrole. Morda bo potrebno povečanje odmerka insulina.

Pri otrocih s SGA in pri otrocih z ISS je pred pričetkom zdravljenja in nato dvakrat letno priporočljivo meriti plazemsko koncentracijo IGF-I. Če na ponovljenih meritvah nivo IGF-I preseže + 2 SD v primerjavi z referenco za spol, starost in status pubertete, je za prilagoditev odmerka potrebno upoštevati razmerje IGF-I/IGFBP-3.

Zaradi omejenih izkušenj pričetek zdravljenja otrok rojenih s SGA blizu začetka pubertete z zdravilom Humatrope ni priporočljivo.

Nekatere pridobitve višine, ki se dosežejo z zdravljenjem majhnih otrok rojenih s SGA in otrok z ISS z ravnim hormonom, se lahko izgubijo, če je zdravljenje zaključeno pred dosego končne višine.

Pankreatitis

Čeprav se pankreatitis pojavi redko, je treba nanj pomisliti v primeru, če se pri bolnikih, zdravljenih s somatropinom, pojavijo bolečine v trebuhu, zlasti pri otrocih.

Napredovanje skolioze pri pediatričnih bolnikih

Skolioza lahko napreduje pri vsakem otroku s hitro rastjo. Med zdravljenjem je treba spremljati znake skolioze.

Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija na odmerek (23 mg), kar pomeni, da je v bistvu »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih z diabetesom mellitusom, ki sočasno prejemajo somatropin, bo morda potrebna prilagoditev odmerkov insulina in/ali drugih antihiperqlikemičnih učinkovin.

Sočasno zdravljenje z glukokortikoidi zavre učinke spodbujanja rasti zdravila Humatrope. Pri bolnikih s pomanjkanjem ACTH je treba nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi skrbno prilagoditi, da bi preprečili kakršen koli zaviralni učinek na rast.

Rastni hormon zmanjša pretvorbo kortizona v kortizol, pri čemer se lahko izrazi predhodno prikrit centralni hipoadrenalizem ali pa nizki nadomestni odmerki glukokortikoidov postanejo neučinkoviti (glejte poglavje 4.4).

Pri ženskah na peroralnem estrogenskem nadomestnem zdravljenju bo za doseg cilja zdravljenja morda potreben večji odmerek rastnega hormona (glejte poglavje 4.4). Somatropin lahko zviša encimsko aktivnost citokromov P450 (CYP), kar lahko povzroči znižano plazemsko koncentracijo in zmanjšano učinkovitost zdravil, katerih presnova poteka preko CYP3A, kot so na primer spolni hormoni, kortikosteroidi, ciklosporin in nekateri antiepileptiki.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Živalske reproduktivne študije z zdravilom Humatrope niso bile izvedene. Ni znano, če zdravilo Humatrope pri dajanju nosečnici lahko škodi plodu ali če vpliva na reproduktivno kapaciteto. Zdravila Humatrope ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Študije pri doječih materah z zdravilom Humatrope niso bile izvedene. Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko. Ker se v materino mleko izloča mnogo zdravil, je pri predpisovanju zdravila doječim materam potrebna previdnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Humatrope nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Naslednja tabela neželenih učinkov in njihove pogostnosti temelji na kliničnih preskušanjih in spontanah poročilih po uvedbi zdravila na trg.

Bolezni imunskega sistema

Preobčutljivost na vehikel (metakrezol/glicerol): 1 %-10%

Preobčutljivost na učinkovino: pogostnost neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

Bolezni endokrinega sistema

Hipotiroidizem: 1 %-10%

Motnje reprodukcije in dojk

Ginekomastija: 0,1 % - 1 %

Presnovne in prehranske motnje

Blaga hiperglikemija: 1 % pediatrični; 1 % - 10 % odrasli

Diabetes mellitus tipa 2: 0,1 % - 1 % pediatrični, pogostnost neznana odrasli

Rezistenca na insulin

Bolezni živčevja

Benigna intrakranialna hipertenzija: 0,01 %-0,1 %

Glavobol: >10 % odrasli

Nespečnost: <0,01 % pediatrični; 1 %-10 % odrasli

Parestezije: 0,01 %-0,1 % pediatrični; 1 % - 10 % odrasli

Sindrom karpalnega kanala: 1 % - 10 % odrasli

Žilne bolezni

Hipertenzija: <0,01 % pediatrični; 1 %-10 % odrasli

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Dispneja: 1 %-10 % odrasli

Apneja v spanju: 1 %-10 % odrasli

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Lokalizirana bolečina v mišicah (mialgija): 1 %-10 % odrasli; 0,01 % - 0,1 % pediatrični

Bolečine v sklepih in obolenja sklepov (artralgija): >10 % odrasli

Napredovanje skolioze: 1 %-10 % (pediatrični bolniki)

Splošna težave in spremembe na mestu aplikacije

Oslablost: 0,1 % -1 %

Bolečina na mestu injiciranja (reakcija): 1 %-10 %

Edem (lokalni in generalizirani): 1 %-10 % pediatrični; 10 % odrasli

Preiskave

Glikozurija: <0,01 % pediatrični; 0,01-0,1 % odrasli

Pediatrična populacija

V kliničnih preizkušanjih pri bolnikih s pomanjkanjem ravnega hormona sta protitelesa proti ravnemu hormonu razvila približno 2 % bolnikov. V preizkušanjih pri Turnerjevem sindromu, kjer so uporabljali višje odmerke, je protitelesa proti ravnemu hormonu razvilo do 8 % bolnikov. Vezavna

kapaciteta teh protiteles je bila nizka, stopnja rasti pa ni bila prizadeta. Vse bolnike, ki se ne odzovejo na zdravljenje, je treba testirati za protitelesa proti ravnemu hormonu.

Zgodaj v poteku zdravljenja so opažali blag in prehodni edem.

Pri manjšem številu otrok, ki so bili zdravljeni z ravnim hormonom, so poročali o levkemiji. Vendar pa ni nobenih dokazov za povišano incidenco levkemije pri prejemnikih ravnega hormona brez predispozirajočih dejavnikov.

Odrasli bolniki

Pri bolnikih s pomanjkanjem ravnega hormona, nastalim v odrasli dobi, so zgodaj v poteku zdravljenja poročali o edemu, bolečinah v mišicah in sklepkih ter o obolenjih sklepov, ki so bili navadno prehodni.

Odrasli bolniki, z ravnim hormonom zdravljeni po diagnozi pomanjkanja ravnega hormona v otroštvu, so poročali o neželenih učinkih manj pogosto kot tisti s pomanjkanjem ravnega hormona, nastalim v odrasli dobi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno preveliko odmerjanje lahko sprva vodi v hipoglikemijo in nato v hiperglikemijo. Dolgotrajno preveliko odmerjanje ima lahko za posledico znake in simptome akromegalije, kar ustreza znanim učinkom presežka humanega ravnega hormona.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hormoni prednjega režnja hipofize in sorodne učinkovine, oznaka ATC: H01A C01

Somatropin je polipeptidni hormon z izvorom iz rekombinantne DNA. Ima 191 aminokislinskih ostankov in molekularno maso 22.125 daltonov. Aminokislinsko zaporedje izdelka je identično aminokislinskemu zaporedju humanega ravnega hormona hipofiznega izvora. Sintetizira se v sevu *E. coli*, ki je bil modificiran z dodatkom gena za humani ravnemu hormonu.

Biološki učinki zdravila Humatrope so enaki humanemu ravnemu hormonu hipofiznega izvora.

Najbolj poudarjen učinek zdravila Humatrope je v tem, da stimulira rastne plošče dolgih kosti. Dodatno spodbuja celično sintezo beljakovin in zadrževanje dušika.

Zdravilo Humatrope stimulira presnovo maščob: zviša plazemske maščobne kisline in HDL-holesterole ter zniža celotni plazemski holesterol.

Zdravljenje z zdravilom Humatrope ima dobrejši učinek na zgradbo telesa pri bolnikih s pomanjkanjem ravnega hormona, in sicer tako, da se zmanjšajo zaloge maščob v telesu in se zviša delež mase telesa brez maščob. Dolgotrajno zdravljenje pri bolnikih s pomanjkanjem ravnega hormona zviša mineralno gostoto kosti.

Zdravilo Humatrope lahko inducira rezistenco na insulin. Visoki odmerki humanega ravnega hormona lahko okvarijo toleranco za glukozo.

Podatki, ki so na voljo iz dosedanjih kliničnih preizkušanj pri bolnikih s Turnerjevim sindromom, kažejo na to, da so, medtem ko se nekateri bolniki sploh ne odzovejo na to zdravljenje, opažali poraste prek predvidene višine, pri čemer je bilo povprečje $3,3 \pm 3,9$ cm.

V klinični študiji so bolniki, rojeni majhni glede na gestacijsko starost (povprečna starost $9,5 \pm 0,9$ let), ki so bili dve leti zdravljeni z odmerkom zdravila Humatrope $0,067$ mg/kg/dan, med zdravljenjem dosegli povprečno povečanje višine SDS + 1,2. Rezultati pridobljeni v tej študiji z zdravilom Humatrope so primerljivi s tistimi, ki so opisani za druga zdravila rekombinantnega ravnega hormona.

Pediatrični bolniki

Odrpta, multicentrična opazovalna študija GeNeSIS (Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study) je bila vzpostavljena kot program za spremljanje varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom. Pediatrični podatki o vrednosti standardnega odklona končne višine za odobrene indikacije so: pomanjkanje ravnega hormona, $1,39 \pm 1,14$; Turnerjev sindrom, $0,95 \pm 0,82$; homeoboks za nizko rast, ki vsebuje pomanjkanje gena (SHOX-D), $0,86 \pm 0,91$; majhnost za gestacijsko starost (SGA), $1,11 \pm 0,96$ in kronično ledvično popuščanje (CRI), $0,88 \pm 0,81$ po $6,0 \pm 3,7$, $6,4 \pm 3,3$, $4,7 \pm 2,6$, $5,4 \pm 3,0$ oziroma $5,8 \pm 2,8$ letih zdravljenja s somatropinom.

Rezultati iz dolgoročne opazovalne študije (GeNeSIS) pediatričnega zdravljenja s somatropinom so vključevali podatke 22.311 bolnikov, zdravljenih s somatropinom (63,0 % pomanjkanje ravnega hormona, 12,7 % idiopatska nizka rast, 8,4% Turnerjev sindrom, 5,7 % otrok, ki so se rodili majhni za svojo gestacijsko starost, 2,6 % pomanjkanje SHOX, 0,4 % kronično ledvično popuščanje, 5,5 % drugo in 1,7 % neznano) in so bili konsistentni z znanim varnostnim profilom somatropina. Ključni varnostni opazovani dogodki incidence sladkorne bolezni tipa 2, oblik raka de novo in smrtnosti so bili ocenjeni v primerjavi s sodobnimi podatki iz registra splošne populacije. Pri osemnajstih od 21.448 bolnikov, zdravljenih s somatropinom, ki so bili primerni za analizo, se je v času študije razvila sladkorna bolezen tipa 2; vendar pa je 13 od teh 18 bolnikov poročalo o že obstoječih dejavnikih tveganja za razvoj sladkorne bolezni. Standardizirano razmerje incidence (95-odstotni IZ) za sladkorno bolezen tipa 2 pri otrocih, zdravljenih s somatropinom, se je znatno povečalo [3,77 (2,24 do 5,96)], vendar je incidenca 16,8 primerov na 100.000 bolnik-let izpostavljenosti redka. Standardizirano razmerje incidence (95-odstotni IZ) je bilo za primarne oblike raka na vseh mestih, pri bolnikih brez preteklih rakavih obolenj, na podlagi 14 primerov 0,71 (0,39 do 1,20). Pri bolnikih, zdravljenih s somatropinom, so poročali o 45 smrtih.

Standardizirano razmerje smrtnosti (95-odstotni IZ) je bilo na podlagi 42 smrti pri bolnikih, pri katerih je bilo v času študije omogočeno spremljanje, 0,6 (0,4 do 0,8) za smrtnost iz vseh vzrokov, za vse diagnoze nizke rasti združeno; le diagnostične podskupine bolnikov z organskim

pomanjkanjem ravnega hormona v anamnezi, in še zlasti zaradi predhodnih malignih obolenj, so imele bistveno povišano standardizirano razmerje smrtnosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Odmerek 100 µg/kg odraslim moškim prostovoljcem da maksimalno serumsko koncentracijo (C_{max}) približno 55 ng/ml, razpolovni čas ($t_{1/2}$) skoraj štirih ur in maksimalno absorpcijo (področje pod krivuljo, AUC [0 do ∞]) približno 475 ng* h/ml.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Humatrope je humani rastni hormon, izdelan z rekombinantno tehnologijo. V subkroničnih toksikoloških študijah niso poročali o resnih dogodkih. Dolgotrajnih študij na živalih glede kancerogenosti in motenj plodnosti s tem humanim rastnim hormonom (zdravilo Humatrope) niso izvajali. Do danes ni dokazov, da bi zdravilo Humatrope induciralo mutagenost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vložki s praškom:

manitol (E421)

glicin

natrijev hidrogenfosfat

fosforjeva kislina in natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)

Injekcijske brizge z vehiklom:

glicerol (E422)

metakrezol

voda za injekcije

klorovodikova kislina (E507) in natrijev hidroksid (E524)

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študij kompatibilnosti ni, se to zdravilo ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Pred pripravo: 3 leta.

Po pripravi: izdelek se lahko hrani največ 28 dni pri temperaturi 2 °C - 8 °C. Izpostavljanje sobni temperaturi ne sme preseči 30 minut na dan.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek in vehikel v vložkih in injekcijskih brizgah iz stekla tipa I.

Humatrope je na voljo v naslednjih velikostih pakiranja:

Humatrope 6 mg:	1 vložek (steklo tipa I) z 6 mg praška za raztopino za injiciranje in 3,17 ml raztopine vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (gumijast). Pakiranje po 1.
Humatrope 12 mg:	1 vložek (steklo tipa I) z 12 mg praška za raztopino za injiciranje in 3,15 ml raztopine vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (gumijast). Pakiranje po 1.
Humatrope 24 mg:	1 vložek (steklo tipa I) z 24 mg praška za raztopino za injiciranje in 3,15 ml raztopine vehikla v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (gumijast). Pakiranje po 1.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za pripravo in ravnanje:

Priprava: Vsak vložek Humatrope je treba pripraviti z uporabo pripadajoče injekcijske brizge z vehiklom. Pri pripravi pritrdite vložek na napolnjeno injekcijsko brizgo z vehiklom in nato injicirajte vsebino napolnjene injekcijske brizge z vehiklom v vložek. Igla vehikla usmeri curek tekočine proti stekleni steni vložka. Po pripravi je treba vložek nežno obračati gor in dol 10 krat, dokler ni vsebina popolnoma raztopljena. NE STRESAJTE. Nastala raztopina mora biti prozorna, brez delcev snovi. Če je raztopina motna ali vsebuje delce snovi, se vsebine NE SME injicirati.

Vložke Humatrope se lahko uporablja s kompatibilnimi sistemi injekcijskih peresnikov, označenimi z oznako CE. Pri vstavljanju vložka, pritrditvi igle in dajanju injekcije Humatrope se ravnajte po navodilih proizvajalca vsakega posameznega peresnika.

Injekcijska brizga z vehiklom je namenjena samo za enkratno uporabo. Po uporabi jo zavržite. Za vsako dajanje Humatrope je treba uporabiti sterilno iglo.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00740/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.12.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 27.02.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.12.2021

