

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GENOTROPIN 16 m.j. (5,3 mg)

GENOTROPIN 36 m.j. (12 mg)

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1) Prášek pro přípravu injekčního roztoku 16 m.j. (5,3 mg) s konzervační přísadou; vícedávkové balení (Multidose)

Dvoukomorová náplň určená pro aplikátory GenotropinPen 16. V přední části dvoukomorové náplně je po přidání rozpouštědla ze zadní části obsaženo 16 m.j. (5,3 mg) rekombinantního somatropinu.

2) Prášek pro přípravu injekčního roztoku 36 m.j. (12 mg) s konzervační přísadou; vícedávkové balení (Multidose)

Dvoukomorová náplň, určená pro aplikátor GenotropinPen 36. V přední části dvoukomorové náplně je po přidání rozpouštědla ze zadní části obsaženo 36 m.j. (12 mg) rekombinantního somatropinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem.

Popis přípravku: prášek pro přípravu injekčního roztoku - bílý lyofilizát  
rozpouštědlo - čirý, bezbarvý roztok

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

##### DĚTI

Poruchy růstu způsobené nedostatečnou sekrecí růstového hormonu (growth hormone deficiency, GHD) a poruchy růstu spojené s Turnerovým syndromem nebo s chronickou renální nedostatečností.

Poruchy růstu (současná směrodatná odchylka růstu (SDS)  $< -2,5$  a upravená rodičovská směrodatná odchylka růstu  $< -1$ ) u dětí malého vzrůstu, které se narodily malé na svůj gestační věk (SGA), s porodní váhou a/nebo délkou pod  $-2SD$ , u kterých se nedostaví růstový výšvih /catch-up growth/ (HV SDS  $< 0$  během posledního roku) do 4 let věku nebo později.

U Prader-Willi syndromu (PWS) ke zlepšení růstu a skladby těla. Diagnóza PWS by měla být potvrzena příslušnými genetickými testy.

##### DOSPĚLÍ

Substituční terapie u dospělých s výrazným deficitem růstového hormonu.

Vznik v dospělém věku: Pacienti, kteří trpí těžkým nedostatkem růstového hormonu s vícenásobným nedostatkem růstového hormonu v důsledku známého hypothalamického nebo hypofyzárního onemocnění a kteří mají nedostatek nejméně jednoho dalšího hypofyzárního hormonu s výjimkou prolaktinu. U těchto pacientů by měl být proveden vhodný dynamický test za účelem potvrzení nebo vyloučení deficitu růstového hormonu.

Vznik v dětském věku: Pacienti, kteří měli v dětství GHD v důsledku kongenitálních, genetických, získaných nebo idiopatických příčin. U pacientů se vznikem deficitu růstového hormonu v dětství je nutné znovu zhodnotit sekreční schopnost růstového hormonu po ukončení axiálního růstu. U pacientů s velkou pravděpodobností přetrvávajícího GHD, např. z kongenitálních příčin nebo s GHD sekundárního k hypothalamicko-hypofyzárního onemocnění nebo mají koncentraci IGF-I SDS < -2, může být GHD považován za prokázaný. Všichni ostatní pacienti musí podstoupit měření hladin IGF-I a jeden test stimulace hormonu

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování je individuální.

Injekce se podává podkožně a místo vpichu se má střídát, aby se předešlo atrofii tukové tkáně.

Poruchy růstu vyvolané u dětí s nedostatečnou sekrecí růstového hormonu: Obvykle se doporučuje dávka 0,07-0,10 m.j./kg (0,025-0,035 mg/kg) těl. hmotnosti/den, nebo 2,1-3,0 m.j./m<sup>2</sup> (0,7-1,0 mg/m<sup>2</sup>) těl. povrchu/den. Používají se i vyšší dávky.

Pokud výskyt GHD u dětí přetrvává do dospívání, je nutné v léčbě pokračovat až do dosažení úplného tělesného vývoje (např. skladba těla, kostní hmota). Pro účely sledování je jedním z terapeutických cílů během přechodného období dosažení normálních nejvyšších hodnot kostní hmoty definovaných jako T skóre > -1 (t.j. normální nejvyšší hodnoty kostní hmoty u dospělých standardizované k průměru, měřené DEXA - rtg absorpční fotometrie využívající dvou energií svazku X-zářením, beroucí v potaz pohlaví a etnickou příslušnost). Dávkování viz níže.

U Prader-Willi syndromu je u dětí ke zlepšení růstu a skladby těla doporučována dávka od 0,10 m.j./kg (0,035 mg/kg) tělesné váhy denně nebo 3,0 m.j./m<sup>2</sup> (1,0 mg/m<sup>2</sup>) tělesného povrchu denně. Denní dávka 2,7 mg by neměla být překročena. Léčba by neměla být užívána u dětí s rychlostí růstu menší než 1cm za rok a téměř uzavřenými epifýzami.

Poruchy růstu u Turnerova syndromu: Doporučená dávka je 0,14 m.j./kg (0,045-0,050 mg/kg) těl. hmotnosti/den nebo 4,3 m.j./m<sup>2</sup> (1,4 mg/m<sup>2</sup>) těl. povrchu/den.

Poruchy růstu při chronické renální nedostatečnosti: Doporučuje se dávka 0,14 m.j./kg (0,045-0,050 mg/kg) těl. hmotnosti/den, nebo 4,3 m.j./m<sup>2</sup> (1,4 mg/m<sup>2</sup>) těl. povrchu/den. Pokud je rychlost růstu nedostatečná, můžou být dávky zvýšeny. Po půlroční léčbě je možné dávky upravit.

Poruchy růstu u dětí malého vzrůstu, které se narodily malé na svůj gestační věk (SGA): Zpravidla je doporučena dávka 0,035 mg/kg tělesné váhy denně (1 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu denně), dokud není dosaženo konečné výšky (viz 5.1). Léčba by měla být ukončena po prvním roce, jestliže SDS rychlosti růstu je pod +1. Léčba by měla být ukončena, je-li rychlost růstu < 2 cm/rok, a kostní věk je > 14 let (dívky) nebo > 16 let (chlapci), což odpovídá uzavěru epifýzárních růstových štěrbin, je-li potřebné potvrzení.

#### DOPORUČENÉ DÁVKOVÁNÍ U DĚTÍ

	m.j./kg těl. hmotnosti	mg/kg těl. hmotnosti	m.j./m <sup>2</sup> těl. povrchu	mg/m <sup>2</sup> těl. povrchu
	dávka/den	dávka/den	dávka/den	dávka/den
Deficit růstového hormonu u dětí	0,07-0,10	0,025-0,035	2,1-3,0	0,7-1,0
Prader-Willi syndrom u dětí	0,10	0,035	3,0	1,0
Turnerův syndrom	0,14	0,045-0,050	4,3	1,4
Chronická renální insuficience	0,14	0,045-0,050	4,3	1,4

Děti s SGA	0,10	0,035	3,0	1,0
------------	------	-------	-----	-----

Dospělí pacienti s deficitem růstového hormonu:

U pacientů, u nichž pokračuje léčba GHD vzniklého v dětském věku je doporučena dávka 0,2 – 0,5 mg denně. Dávka se postupně zvyšuje podle individuálních potřeb pacienta, určených koncentrací IGF-I.

Léčba pacientů s GHD vzniklým dospělém věku by měla být započata nízkými dávkami, 0,15 – 0,3 mg denně. Dávka by měla být postupně zvyšována podle individuálních potřeb pacienta, určených koncentrací IGF-I (insulin like growth factor).

V obou případech by cílem terapie měla být koncentrace IGF-I v rozmezí 2 SDS průměrně korigováno podle věku. Pacientům s normální koncentrací IGF-I před začátkem terapie by měl být podáván růstový hormon až do dosažení horní hranice normálního rozmezí IGF-I, a to by nemělo by být vyšší než 2 SDS. Titraci dávky lze provádět dle klinické odpovědi a nežádoucích účinků.

Bylo pozorováno, že u některých pacientů s GHD se hladiny IGF-I nenormalizují, přestože je klinická odpověď těchto pacientů dobrá a není tedy třeba zvyšování dávek. Udržovací denní dávka zřídka překračuje 1,0 mg denně. Ženy mohou vyžadovat vyšší dávku než muži, při čemž u mužů se objevuje během času zvýšení IGF-I senzitivity. To znamená, že je zde riziko, že ženy, zvláště ty s perorální estrogenovou substitucí, jsou poddávkovány a muži předávkováni. Správnost dávkování růstového hormonu by proto měla být kontrolována každých šest měsíců. Stejně jako normální fyziologická produkce růstového hormonu klesá s věkem, snižuje se i potřebná velikost dávky. U pacientů starších 60 let se léčba zahajuje dávkou 0,1 – 0,2 mg denně a postupně se zvyšuje podle potřeb každého pacienta. Měla by být užívána minimální účinná dávka. Denní udržovací dávka u těchto pacientů zřídka přesahuje 0,5 mg denně.

#### 4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku.

Případy jakékoliv prokázané nádorové aktivity. Dříve než se zahájí terapie, musí být protinádorová léčba ukončena.

GENOTROPIN se nesmí používat k podpoře růstu u dětí s uzavřenými epifýzami.

Pacientům v akutním kritickém stavu, s komplikacemi, vzniklými v souvislosti s otevřenou operací srdce, břišní operací, mnohočetným poúrazovým traumatem nebo při akutním respiračním selhávání, se GENOTROPIN nepodává (informace pro pacienty, kteří mají substituční léčbu, viz bod 4.4).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Diagnózu stanoví a léčbu přípravkem GENOTROPIN zahajuje a vede lékař s příslušnou kvalifikací a zkušeností v diagnostice a léčbě nemocných s terapeutickou indikací k užití růstového hormonu.

Myositida je velmi vzácným nežádoucím účinkem, která může mít souvislost s konzervační látkou metakresol. Pokud se objeví myalgie nebo neúměrná bolest v místě vpichu, je třeba brát v úvahu myositidu a v případě, že je potvrzena, je třeba užít GENOTROPIN bez metakresolu.

#### Citlivost na insulin

Somatropin může snížit citlivost na insulin. Při zahájení léčby somatropinem u pacientů s diabetes mellitus se může stát, že je potřeba upravit dávku inzulinu. Pacienty s diabetes, glukózovou intolerancí nebo dalšími rizikovými faktory diabetes je nutné během léčby somatropinem pečlivě sledovat.

### Funkce štítné žlázy

Léčba růstovým hormonem zvyšuje extratyreoidální konverzi T4 na T3, která může vést ke snížení sérové hladiny T4 a zvýšení sérové koncentrace T3. Ačkoliv hladina periferních tyreoidálních hormonů zůstává u většiny zdravých jedinců v rozmezí referenčních hodnot, u pacientů s centrální subklinickou hypothyreózou se teoreticky může hypothyreóza objevit. Z toho důvodu je nutné sledovat funkci štítné žlázy u všech pacientů. U pacientů s hypopituitarismem užívajících standardní náhradní léčbu, je nutné pečlivě sledovat případný účinek růstového hormonu na funkci štítné žlázy.

Pokud je deficiencie růstového hormonu sekundárním projevem léčby maligního procesu, doporučuje se sledovat známky možného relapsu maligního onemocnění.

U pacientů s endokrinními poruchami, k nimž patří i deficit růstového hormonu, může častěji docházet ke vzniku sklouznutí femorální epifyzy než u běžné populace. Každé dítě, které během léčby růstovým hormonem začne kulhat, musí být klinicky vyšetřeno.

### Benigní intrakraniální hypertenze

Při těžkých nebo často se opakujících bolestech hlavy, poruchách zraku, nevolnostech a/nebo zvracení, se doporučuje vyšetřením očního pozadí ověřit, zda nevznikl edém papily. Potvrdí-li se přítomnost edému, je nutno zvážit diagnózu benigní intrakraniální hypertenze a pokud by to bylo nutné, léčbu růstovým hormonem přerušit. V současné době není dostatek údajů, které by napomohly v klinickém rozhodování u pacientů, u nichž intrakraniální hypertenze ustoupila. Pokud se léčba růstovým hormonem obnoví, je nezbytné pečlivě sledovat znovuobjevení symptomů intrakraniální hypertenze.

### Leukémie

U malého počtu pacientů s nedostatkem růstového hormonu, z nichž někteří byli léčeni somatotropinem, byla hlášena leukémie. Nebylo ale prokázáno, že by se incidence leukémie zvyšovala u pacientů užívajících růstový hormon bez predisponujících faktorů.

### Protilátky

Při užívání všech přípravků obsahujících somatotropin se u malého počtu pacientů mohou vytvořit protilátky proti přípravku GENOTROPIN. GENOTROPIN způsobil tvorbu protilátek přibližně u 1% pacientů. Vazebná kapacita těchto protilátek byla nízká a nebyla spojena s klinickými změnami. Test na protilátky proti somatotropinu je nutné provést v případech, kdy pacient vykazuje nevysvětlitelný nedostatek odpovědi na léčbu.

### Starší pacienti

Zkušenost u pacientů starších 80 let je omezená. Starší pacienti mohou být citlivější na účinek přípravku GENOTROPIN a proto mohou být náchylnější k výskytu nežádoucích účinků.

### Akutní kritický stav

Účinek přípravku GENOTROPIN při zotavování byl sledován ve dvou placebem kontrolovaných studiích u 522 kriticky nemocných dospělých s komplikacemi po otevřené operaci srdce, břišní operaci, mnohočetném úrazovém traumatu nebo s akutním respiračním selháním. Mortalita byla vyšší u pacientů léčených dávkou 5,3 nebo 8 mg přípravku GENOTROPIN v porovnání s placebem v poměru 42% ku 19%. Na základě této informace by tito pacienti neměli být léčeni přípravkem GENOTROPIN. Vzhledem k nedostatku informací o bezpečnosti substituční léčby růstovým hormonem u pacientů v akutním, kritickém stavu, je třeba uvážit přínos dalšího pokračování léčby v porovnání s možným rizikem.

U všech pacientů s jiným nebo podobným kritickým onemocněním je třeba přínos léčby přípravkem GENOTROPIN zvážit v porovnání s možným rizikem.

### Prader-Willi syndrom (PWS)

U pacientů s Prader-Willi syndromem musí být léčba vždy spojena s dietou s nižším příjmem kalorií.

Byla hlášena úmrtí spojená s užíváním růstového hormonu u pediatrických pacientů s PWS, kteří měli více než jeden z následujících rizikových faktorů: těžká obezita (u pacientů překračujících poměr váha/výška o 200%), poškození dýchacích cest nebo zástava dýchání ve spánku v anamnéze, nebo neidentifikovaná infekce dýchacích cest. Pacienti s jedním nebo více z těchto faktorů mohou mít zvýšené riziko.

Před zahájením léčby somatropinem u pacientů s PWS je třeba vyhodnotit příznaky obstrukce horních cest dýchacích, zástavy dýchání ve spánku nebo infekce dýchacích cest.

Jsou-li během hodnocení obstrukce horních cest dýchacích zaznamenány patologické nálezy, je třeba před zahájením léčby růstovým hormonem pacienta odkázat na ORL odborníka pro léčbu a vyřešení dýchací poruchy.

Zástava dýchání ve spánku by měla být před nasazením růstového hormonu zjišťována metodami jako je polysomnografie nebo celonoční oxymetrie a monitorováno podezření na zástavu dýchání ve spánku.

Objeví-li se během léčby somatropinem u pacienta známky obstrukce horních cest dýchacích (včetně začátku nebo zesílení chrápaní), je třeba léčbu ukončit a provést ORL vyšetření.

Všechny pacienty s PWS je třeba monitorovat při podezření na zástavu dýchání ve spánku.

U pacientů je třeba monitorovat známky infekcí dýchacích cest, které je třeba co nejdříve diagnostikovat a aktivně léčit.

U všech pacientů s PWS je nutná efektivní kontrola hmotnosti před a během léčby růstovým hormonem.

U pacientů s PWS je častá skolióza. Skolióza může postupovat u jakéhokoliv dítěte během rychlého růstu. Známky skoliózy by měly být sledovány během léčby. Nicméně léčba růstovým hormonem neukazuje zvýšení výskytu těžké skoliózy.

Zkušenosti s dlouhodobou léčbou dospělých a pacientů s PWS jsou omezené.

#### Děti malého vzrůstu, které se narodily malé na svůj gestační věk

U dětí malého vzrůstu, které se narodily malé na svůj gestační věk (SGA), by měly být před zahájením léčby vyloučeny ostatní zdravotní důvody nebo léčebné postupy, které by mohly vysvětlovat poruchu růstu.

U dětí s SGA je doporučeno změřit hladinu inzulínu nalačno a glykémii před zahájením léčby a poté kontrolovat jednou ročně. U pacientů se zvýšeným rizikem onemocnění diabetes mellitus (např. rodinná anamnéza diabetu, obezita, závažná inzulínová rezistence, akantóza) by měl být proveden orální glukózový toleranční test (OGTT). Objeví-li se zřetelný diabetes, růstový hormon by neměl být podáván.

U dětí s SGA je doporučeno před zahájením léčby změřit hladinu IGF-I a kontrolovat ji dvakrát ročně po zahájení léčby. Jestliže v opakovaných vyšetřeních hladina IGF-I překročí +2 SD ve srovnání s referenčními hodnotami pro věk a pohlaví, poměr IGF-I/IGFBP-3 by měl být brán v úvahu při úpravě dávky.

Zkušenosti se zahájením léčby pacientů s SGA na počátku puberty jsou omezené. Proto není doporučeno zahajovat léčbu u pacientů na počátku puberty. Zkušenosti u pacientů se Silver-Russell syndromem jsou omezené.

Růstové přírůstky získané v průběhu léčby růstovým hormonem pacientů s SGA mohou být částečně ztraceny, je-li léčba zastavena před dosažením konečné výšky.

#### Chronická renální insuficience

Při chronické renální insuficienci je pro zahájení léčby rozhodující, zda renální funkce poklesla až pod 50% normálního stavu. K ověření míry poruchy růstu je třeba jej sledovat celý jeden rok před nasazením terapie. Měla by předcházet i konzervativní léčba renální insuficience (včetně sledování acidosy, hyperparathyreoidismu a stavu výživy) a mělo by se v ní pokračovat i v průběhu léčby. Při transplantaci ledvin je nutno léčbu přerušit.

Dosud nejsou k dispozici údaje o konečné výšce u pacientů s chronickou renální insuficiencí léčených přípravkem GENOTROPIN.

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

Souběžná léčba s glukokortikoidy může u přípravků obsahujících somatropin potlačit účinek na zlepšení růstu. Proto je u pacientů léčených glukokortikoidy nutné pečlivě sledovat růst a vyhodnotit případný vliv léčby glukokortikoidy na růst.

Data z interakční studie s dospělými pacienty s deficitem růstového hormonu naznačují, že podávání somatropinu může zvyšovat clearance sloučenin, které jsou metabolizovány izoenzymy cytochromu P450. Clearance látek metabolizovaných cytochromem P450 3A4 (např. hormony pohlavních žláz, kortikosteroidy, antikonvulziva a cyklosporin) může být obzvláště zvýšená a může vést k nižším plazmatickým hladinám těchto látek. Klinický význam těchto údajů není znám.

Údaje o diabetes mellitus a poruchách štítné žlázy, viz též část 4.4. a část 4.2. pro údaje o perorální estrogenové substituční terapii.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Údaje získané ze studií se zvířaty nejsou dostatečné ke stanovení účinku na těhotenství, embryofetální vývoj, porod nebo poporodní vývoj (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici klinické studie s těhotnými ženami. Proto se v průběhu těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které neužívají antikoncepci, nedoporučuje užívání přípravků obsahujících somatropin.

##### Kojení

U kojících žen nebyly provedeny žádné klinické studie s přípravky obsahujícími somatropin. Není známo, zda se somatropin vylučuje do mateřského mléka; je však velmi nepravděpodobné, že by v zažívacím traktu kojence mohlo docházet ke vstřebávání intaktního proteinu. Při podávání přípravku obsahujícího somatropin kojícím ženám, je nutná opatrnost.

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

Nebyl pozorován žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Pro pacienty s deficitem růstového hormonu je charakteristický deficit extracelulárního objemu. Po zahájení léčby somatropinem se tento deficit rychle upravuje. U dospělých pacientů jsou časté nežádoucí účinky, vyplývající z retence tekutin, jako je např. periferní edém, pnutí nebo tuhost v končetinách, arthralgie/myalgie a parestézie. Všeobecně tyto nežádoucí účinky jsou mírné až střední, vznikají v průběhu prvního měsíce léčby a polevují spontánně nebo se snižováním dávky.

Výskyt těchto nežádoucích účinků je úměrný podávané dávce, věku pacienta a pravděpodobně nepřímo úměrný věku pacienta v době vzniku deficitu růstového hormonu. U dětí jsou takové nežádoucí účinky vzácné.

U 1% pacientů vedl GENOTROPIN ke tvorbě protilátek. Vazebná kapacita těchto protilátek byla nízká a nebyla spojena s klinickými změnami, viz bod 4.4.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny během léčby přípravkem GENOTROPIN s následujícími četnostmi: velmi časté  $\geq 1/10$ , časté  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ , méně časté  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ , vzácné  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$  a velmi vzácné  $\leq 1/10000$ .

	Velmi časté $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Časté $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Méně časté $\geq 1/1000$ , $< 1/100$	Vzácné $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$	Velmi vzácné $\geq 1/10\ 000$
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené					Leukémie*
Poruchy imunitního systému		Tvorba protilátek			
Endokrinní poruchy				Diabetes mellitus typ II	
Poruchy nervového systému		Parestézie u dospělých	Syndrom karpálního tunelu u dospělých Parestézie u dětí	Benigní nitrolební hypertenze	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Přechodné lokální kožní reakce u dětí			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		U dospělých ztuhlost končetin, artralgie, myalgie	U dětí ztuhlost končetin, artralgie, myalgie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		U dospělých periferní edém	U dětí periferní edém		

Byly hlášeny případy, kdy somatotropin snížil hladinu sérového kortizolu, pravděpodobně působením na bílkovinné nosiče nebo zvýšenou jaterní clearancí. Klinický význam těchto nálezů se zdá být limitovaný, přesto se doporučuje před zahájením léčby přípravkem GENOTROPIN optimalizovat substituční léčbu kortikosteroidy.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny vzácné případy náhlého úmrtí u pacientů postižených PWS léčených somatotropinem, přestože nebyl prokázán příčinný vztah.

\*U dětí s deficitem růstového hormonu léčených přípravkem GENOTROPIN byly zaznamenány velmi vzácné případy leukémie, ale tato incidence se zdá být srovnatelná s incidencí u dětí bez deficitu růstového hormonu, viz bod 4.4.

#### 4.9 Předávkování

*Příznaky:*

Akutní předávkování by zpočátku mohlo vyvolat hypoglykémii a následně pak hyperglykémii.

Dlouhodobé předávkování by mohlo způsobit projevy a příznaky shodné se známými účinky nadbytku lidského růstového hormonu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

*Farmakoterapeutická skupina:* hormony předního laloku hypofýzy a analogy, ATC kód: H01A C01

Somatropin je účinný metabolický hormon důležitý pro metabolismus lipidů, cukrů a bílkovin. U dětí s nepřiměřenou sekrecí endogenního růstového hormonu somatropin stimuluje a urychluje pravidelný růst.

U dospělých, stejně tak jako u dětí, udržuje somatropin normální skladbu těla zvyšováním retence dusíku, stimulací nárůstu kosterního svalstva a mobilizací tělesného tuku. Viscerální tuková tkáň je částečně citlivá na somatropin. Kromě zvýšené lipolýzy navíc snižuje somatropin ukládání triglyceridů do tukových zásob. Sérové koncentrace IGF-I (inzulín-like growth factor – I), IGFBP3 (inzulín-like growth factor binding protein 3) se účinkem somatropinu zvyšují. Kromě toho se prokázalo následující působení:

#### Metabolismus tuků

Somatropin indukuje jaterní LDL cholesterolové receptory a ovlivňuje profil sérových lipidů a lipoproteinů.

Obecně podávání somatropinu pacientům s deficitem růstového hormonu vede ke snížení sérového LDL a apolipoproteinu B. Může se projevit i snížení celkového cholesterolu v séru.

#### Metabolismus cukrů

Somatropin zvyšuje hladinu inzulínu, ale hladina glukózy při hladovění se obvykle nemění. Děti s hypopituitarismem mohou mít hypoglykémii nalačno. Tyto stavy se po somatropinu upravují.

#### Metabolismus vody a minerálů

Nedostatek růstového hormonu je spojován se sníženým plazmatickým a extracelulárním objemem. Po léčbě somatropinem dochází k jejich rychlému zvýšení. Somatropin vyvolává retenci natria, kalía a fosforu.

#### Metabolismus kostí

Somatropin zvyšuje kostní obrat. Dlouhodobé podávání somatropinu pacientům s deficitem růstového hormonu s osteopenií vede ke zvýšení BMC a BMD v kostech a zvýšení v místech, kde dochází k zátěži.

#### Fyzická schopnost

Svalová síla a fyzická schopnost se zlepšuje po dlouhodobé léčbě somatropinem. Somatropin také zvyšuje srdeční výdej, ale mechanismus nebyl dosud objasněn. K tomuto účinku může přispívat snížená periferní vaskulární rezistence.

V klinickém zkoušení u dětí s SGA byla v léčbě užita dávka 0,033 a 0,067 mg/kg tělesné hmotnosti denně až do dosažení konečné výšky. U 56 pacientů, kteří byli léčeni nepřetržitě a dosáhli (téměř) konečnou výšku, byla průměrná změna výšky oproti výchozí hodnotě na počátku léčby +1,90 SDS (0,033mg/kg tělesné váhy denně) a +2,19 SDS (0,067 mg/kg tělesné váhy denně). Literární data o neléčených pacientech s SGA bez časného spontánního růstového výšvihu (catch-up) ukazují pozdní růst 0.5 SDS. Dlouhodobá data o bezpečnosti jsou stále omezená.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Biologická dostupnost podkožně podaného somatotropinu je přibližně 80% u zdravých dobrovolníků i u pacientů s deficitem růstového hormonu.

Po subkutánním podání 0,1 m.j./kg (0,035mg/kg) somatotropinu bylo stanoveno v plazmě  $C_{max}$  v rozmezí 13-35 ng/ml a  $t_{max}$  3-6 hodin.

### Eliminace

Po intravenózním podání somatotropinu u dospělých s deficitem růstového hormonu je průměrný konečný poločas přibližně 0,4 hodin. Po podkožním podání se však dosáhne poločasu za 2-3 hodiny. Zjištěný rozdíl je pravděpodobně způsoben zpomalenou absorpcí z místa injekce po podkožním podání.

### Subpopulace

Po subkutánní injekci se zdá být absolutní biologická dostupnost somatotropinu stejná u mužů i u žen.

Informace o farmakokinetice somatotropinu u starší a dětské populace, různých ras a u pacientů s renální, hepatální nebo kardiální nedostatečností jsou buď nedostatečné nebo nekompletní.

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

Ve studiích na celkovou toxicitu, místní snášenlivost a reprodukční toxicitu nebyly pozorovány žádné klinicky významné účinky.

*In vitro* a *in vivo* studie genotoxicity na genové mutace a indukci chromozomálních aberací byly negativní.

Zvýšená chromozomální fragilita byla pozorována v jedné *in vitro* studii na lymfocytech pacientů dlouhodobě léčených somatotropinem, po podání radiomimetického léku bleomycin. Klinický význam tohoto nálezu není jasný.

V jiné studii nebyl pozorován nárůst chromozomálních abnormalit na lymfocytech pacientů, kteří byli dlouhodobě léčení somatotropinem.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Glycin, dihydrogenfosforičnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný, voda na injekci, metakresol, mannitol.

### **6.2 Inkompatibility**

Přípravek se smí ředit pouze rozpouštědlem, jež je k němu dodáváno

### **6.3. Doba použitelnosti**

3 roky

*Po rozpuštění:*

**GENOTROPIN 16 m.j. (5,3 mg)** je po rozpuštění možné uchovávat po dobu 3 týdnů v chladničce při teplotě 2-8°C.

**GENOTROPIN 36 m.j. (12 mg)** je po rozpuštění možné uchovávat po dobu 4 týdnů v chladničce při teplotě 2-8°C.

Pero s náplní pro **GENOTROPIN 36 m.j. (12 mg)** může být během používání uchováváno po dobu 4 týdnů v chladničce při teplotě 2-8°C.

#### **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (při teplotě 2-8°C). Uchovávejte vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

**Přípravek, který zmrznul, se nesmí používat.**

#### **6.5. Druh obalu a velikost balení**

GENOTROPIN 16 m.j. (5,3 mg) sestává z dvoukomorové zásobní vložky ze skla typu I, komora s rozpouštědlem je uzavřena pryžovým pístem a komora s lyofilizátem je uzavřena pryžovou zátkou a pertlí, vložka je určena pro aplikátor GenotropinPen 16.

GENOTROPIN 36 m.j. (12 mg) sestává z dvoukomorové zásobní vložky ze skla typu I, komora s rozpouštědlem je uzavřena pryžovým pístem a komora s lyofilizátem je uzavřena pryžovou zátkou a pertlí, vložka je určena pro aplikátor GenotropinPen 36.

PE přířez, krabička.

#### **Velikost balení**

1 dvoukomorová zásobní vložka s lyofilizátem i s rozpouštědlem

5 dvoukomorových zásobních vložek s lyofilizátem i s rozpouštědlem

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6. Návod k použití přípravku, zacházení sním a k jeho likvidaci**

*Dvoukomorová náplň:* rozpuštění se provede utahováním šroubení nařezávacích nástavců nebo aplikátorů tak, aby rozpouštědlo přeteklo a smísilo se s práškem v druhé části dvoukomorové náplně. Rozpuštění prášku provádíme opatrně, pomalým krouživým pohybováním náplně. Nesmí se s ní prudce třepat - mohlo by to způsobit denaturaci účinné složky.

*GenotropinPen:* Dvoukomorová náplň se vloží do aplikátoru GenotropinPen. Sešroubováním částí "plnicího pera" k sobě dojde k rozpuštění obsahu. Injekční jehla se má našroubovat ještě před naředěním.

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

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

Pfizer spol. s r.o., Praha, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

GENOTROPIN 16 m.j. (5,3 mg): 56/167/89-B/C

GENOTROPIN 36 m.j. (12 mg): 56/167/89-C/C

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

21.4.1993 / 10.11.2010

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

15.12.2010