

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

HHT 16 U.I. (5,32 mg) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

După reconstituire, un flacon conține 16 U.I. (5,32 mg) somatropină/ml, hormon de creștere uman, derivat din culturi de E. coli prin tehnologia ADN- recombinant.

Acest medicament conține sodiu și meta-cresol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

În flacon se află o pulbere liofilizată albă.

În fiola cu diluent o soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

HHT este indicat pentru:

Copii:

Tratamentul pe termen lung al pacienților pediatrici cu întârziere a creșterii din cauza secreției inadecvate sau a deficitului de hormon de creștere.

Tratamentul pe termen lung al pacienților pediatrici cu întârziere a creșterii asociate cu insuficiența renală cronică.

Tratamentul pe termen lung al pacienților pediatrici cu sindrom Turner. Diagnosticul de sindrom Turner trebuie confirmat prin teste genetice adecvate.

Sindromul Prader-Willi (SPW), pentru îmbunătățirea creșterii și a compoziției organismului. Diagnosticul de SPW trebuie confirmat prin teste genetice adecvate.

Tratamentul pe termen lung al pacienților pediatrici născuți mici pentru vârsta lor gestațională, cu întârziere a creșterii și lipsă de înălțime, până la vârsta de 2 ani.

Statură mică idiopatică (ISS). Tulburări de creștere [scorul deviației standard (SDS) pentru înălțimea actuală $\leq -2,5$ și scorul deviației standard pentru înălțimea parentală ajustată < -1] la copii cu înălțime mică și cu greutate mică la naștere față de vârsta gestațională (SGA), cu greutate și/sau lungime la naștere sub -2 DS, care nu au crescut în greutate [viteza creșterii (VC) SDS pentru ritmul de creștere < 0 în ultimul an de viață] până la vârsta de 2 ani și peste.

Adulți:

Terapie de substituție la adulții cu deficit marcat al hormonului de creștere (STH).



Debut la vârsta adultă: Pacienți cu deficit sever al hormonului de creștere sunt definiți pacienții cu patologie hipotalamo-hipofizară cunoscută și cel puțin un deficit cunoscut de hormon hipofizar, exceptând prolactina. La acești pacienți trebuie efectuat un singur test în dinamică pentru a diagnostica sau a exclude deficitul de hormon de creștere.

Debut în copilărie: Pacienți cu deficit al hormonului de creștere în copilărie, ca rezultat al unor cauze congenitale, genetice, dobândite sau idiopatice. La pacienții cu debut al deficitului de STH în copilărie, capacitatea de secreție a hormonului de creștere trebuie reevaluată după încheierea creșterii longitudinale. La pacienții cu o probabilitate ridicată de deficit de STH persistent, adică deficit de STH de etiologie congenitală sau secundar unei boli sau leziuni pituitare/hipotalamice, o valoare a SDS < -2 a factorului de creștere I insulin-like (IGF-I) în absența tratamentului cu hormon de creștere timp de cel puțin 4 săptămâni trebuie considerată drept o dovadă suficientă a unui deficit semnificativ de STH.

Cașexia (Sindromul pierderii) la pacienții cu SIDA (Sindromul imunodeficienței dobândite): Acest sindrom, frecvent la pacienții cu SIDA, implică o scădere a calității vieții și, în cele din urmă, poate pune în pericol viața pacientului. La pacienții cu SIDA, pierderea în greutate și masa musculară este asociată cu o incidență majoră a traumatismelor cauzate de accidente. HHT poate fi utilizat la pacienții infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV) atunci când administrarea acestuia este monitorizată de un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul pacienților cu SIDA. Înainte de inițierea tratamentului cu HHT, ar trebui aruncate alte cauze ale cașexiei și ale pierderii în greutate, inclusiv aportul nutrițional insuficient, o infecție secundară (de exemplu, tuberculoza), incapacitatea de a menține un aport alimentar adecvat (de exemplu, complicații orale sau esofagiene), sindrom de malabsorbție, letargie, neoplasme, depresie, insuficiență suprarenală sau hipogonadism.

La toți ceilalți pacienți va trebui să se efectueze o dozare a IGF-I și un test de stimulare a hormonului de creștere.

4.2 Doze și mod de administrare

Dozele și schema de administrare trebuie să fie individualizate.

Următoarele recomandări indică schemele de dozare utilizate în studiile clinice controlate care au demonstrat eficacitatea tratamentului cu somatropină.

Tulburările de creștere datorate secreției insuficiente a hormonului de creștere la copii: în general, se recomandă injecții subcutanate sau intramusculare la doze de 23-29 micrograme somatropină/kg și zi (0,5 până la 0,7 UI / kg sau 0,25 până la 0,30 mg / kg greutate corporală săptămânal) sau 0,7-1 mg somatropină/m² suprafață corporală și zi. Se recomandă împărțirea dozelor în 6 sau 7 injecții subcutanate sau 2 până la 3 injecții intramusculare săptămânal. De asemenea, se recomandă schimbarea locului de administrare pentru a evita lipoatrofia.

Tulburările de creștere din sindromul Turner: doza recomandată este de 45-50 micrograme somatropină/kg și zi (0,7 până la 1 UI / kg sau 0,25 până la 0,33 mg / kg greutate corporală săptămânal) sau 1,4 mg somatropină/m² suprafață corporală și zi. Se recomandă împărțirea dozelor în 6 sau 7 injecții subcutanate sau 2 până la 3 injecții intramusculare săptămânal. De asemenea, se recomandă schimbarea locului de administrare pentru a evita lipoatrofia.

Sindromul Prader-Willi, pentru îmbunătățirea creșterii și a compoziției organismului la copii: Administrare subcutanată la copii cu viteză de creștere mai mare de 1 cm/an în combinație cu o



Handwritten signature in blue ink.

dietă hipocalorică. În general, se recomandă doza de 35 micrograme somatropină/kg și zi (0,7 până la 1 UI / kg sau 0,25 până la 0,33 mg / kg greutate corporală săptămânal) sau 1 mg somatropină/m² suprafață corporală și zi. Doza zilnică nu trebuie să depășească 2,7 mg somatropină.

Tratamentul nu este indicat la copiii cu un ritm de creștere mai mic de 1 cm pe an și în perioada de osificare a cartilajelor de creștere.

Se recomandă împărțirea dozelor în 6 sau 7 injecții subcutanate sau 2 până la 3 injecții intramusculare săptămânal. De asemenea, se recomandă schimbarea locului de administrare pentru a evita lipoatrofia.

Tulburările de creștere la copii cu greutate la naștere mică față de vârsta gestațională: de obicei, se recomandă doza de 35 micrograme somatropină/kg și zi (0,7 până la 1 UI / kg sau 0,25 până la 0,33 mg / kg greutate corporală săptămânal) sau 1 mg somatropină/m² suprafață corporală și zi, până se atinge înălțimea finală (vezi pct. 5.1).

Tratamentul trebuie întrerupt după primul an de terapie dacă scorul deviației standard pentru ritmul de creștere este sub + 1. Tratamentul trebuie întrerupt dacă ritmul de creștere este < 2 cm pe an și, dacă este necesară confirmarea, vârsta osoasă este > 14 ani (fete) sau > 16 ani (băieți), corespunzător închiderii nucleilor de creștere epifizari.

Copii cu statură mică idiopatică (ISS): administrare pe cale subcutanată, până la 53 micrograme somatropină/kg și zi (până la 0,3 - 0,37 mg/kg greutate corporală/săptămână). Cu toate acestea, datorită variabilității răspunsului acestor pacienți, poate fi necesară o ajustare individualizată a dozei pentru a optimiza creșterea și a preveni reacțiile adverse.

Tulburările de creștere din insuficiența renală cronică (cu mai puțin de 50% afectarea funcției renale): doza recomandată este de 45-50 micrograme somatropină/kg și zi (0,7 până la 1 UI / kg sau 0,25 până la 0,33 mg / kg greutate corporală săptămânal) sau 1,4 mg somatropină/m² suprafață corporală și zi. Dacă ritmul de creștere este prea mic, pot fi necesare doze mai mari. După 6 luni de tratament poate fi necesară ajustarea dozei. Doza poate fi ajustată pe baza criteriului medical, evaluând nivelurile IGF-I.

Dozele recomandate la copii

Indicație	Doza zilnică în mg/kg	Doza zilnică în mg/m ² suprafață corporală
Deficitul hormonului de creștere la copii	0,023 – 0,029	0,7 – 1
Sindromul Turner	0,045 – 0,05	1,4
Sindromul Prader-Willi la copii	0,035	1
Copii cu greutate la naștere mică față de vârsta gestațională	0,035	1
Insuficiența renală cronică	0,045 – 0,05	1,4
Copii cu statură mică idiopatică (ISS)	≤ 0,053	

Deficit de hormon de creștere la adulți

La pacienții care continuă tratamentul cu hormon de creștere ulterior deficitului de STH manifestat în copilărie, doza de reinițiere recomandată este de 0,2 - 0,5 mg pe zi. Doza trebuie crescută sau redusă treptat, în funcție de necesitățile individuale ale pacientului, determinate cu ajutorul concentrației de IGF-I.



Handwritten signature in blue ink.

La pacienții cu deficit de STH cu debut la vârsta adultă, tratamentul trebuie început cu o doză mică, de 0,15-0,3 mg somatropină pe zi. Doza trebuie crescută treptat, în funcție de necesitățile individuale determinate prin concentrația de IGF-I.

În ambele cazuri, obiectivul tratamentului trebuie să fie obținerea unei concentrații a IGF-I care să nu depășească de 2 ori scorul variației standard față de valoarea medie, ajustată în funcție de vârstă. La pacienții cu concentrații ale IGF-I normale la începutul tratamentului trebuie administrat hormon de creștere până la o valoare a IGF-I situată la limita superioară a normalului, care să nu depășească de 2 ori scorul variației standard. De asemenea, doza poate fi stabilită și în funcție de răspunsul clinic și reacțiile adverse. Este admis faptul că există pacienți cu deficit de STH la care nivelurile de IGF-I nu se normalizează deși aceștia prezintă un răspuns clinic bun și care, prin urmare, nu necesită creșterea dozei. Rareori, doza zilnică de întreținere este mai mare de 1 mg somatropină. Femeile pot necesita doze mai mari decât bărbații, bărbații având o sensibilitate crescută la IGF-I în timp. Acest lucru înseamnă că există riscul ca femeile, în special cele care urmează tratament oral de substituție cu estrogeni, să fie tratate cu doze suboptimale, în timp ce bărbații cu doze în exces. De aceea, doza optimă a hormonului de creștere trebuie verificată la fiecare 6 luni. Deoarece, producția fiziologică de hormon de creștere scade cu vârsta, dozele necesare pot fi scăzute. La pacienții cu vârsta peste 60 de ani, tratamentul trebuie să înceapă cu o doză de 0,1 - 0,2 mg pe zi, care trebuie crescută treptat, în funcție de necesitățile individuale ale pacientului. Se recomandă utilizarea dozei minime eficiente. În cazul acestor pacienți, doza de întreținere rareori depășește valoarea de 0,5 mg pe zi.

Cașexia (Sindromul pierderii) la pacienții cu SIDA: definit ca pierderea involuntară a greutatei egală sau mai mare de 10% din greutatea corporală bazală (obișnuită pentru pacient), asociată cu diaree cronică sau febră, fără cauză concomitentă (este necesar să le aruncați menționat mai sus). Pe cale subcutanată, 100 micrograme / kg / zi (0,26 până la 0,3 UI sau 0,1 mg / kg greutate corporală / zi până la maximum 6 mg timp de 48 de săptămâni. Nu există consens în ceea ce privește durata tratamentului. Deoarece studiile disponibile se bazează pe 12 -tratamente săptămânale, eficacitatea în perioade mai lungi de tratament nu a fost evaluată. După debutul tratamentului, reacțiile adverse trebuie evaluate cu atenție și tratate simptomatic; dacă reacția adversă este severă, doza de HHT trebuie redusă sau întreruptă. În studiile menționate anterior, răspunsul a fost evaluat la două săptămâni după debutul tratamentului. Dacă pacienții încetează să piardă în greutate, administrarea HHT ar trebui continuată. Dimpotrivă, dacă pacienții continuă să piardă în greutate, ar trebui evaluată eventuala apariție a unei cauze clinice concomitente, cum ar fi o infecție oportunistă. Dacă da, trebuie aplicat un tratament adecvat împreună cu administrarea de HHT. După 6 săptămâni de tratament, masa musculară trebuie evaluată: dacă rămâne la fel sau crește, tratamentul trebuie să fie continuat până la finalizarea a douăsprezece săptămâni; dacă scade, tratamentul cu HHT trebuie suspendat, aprofundând căutarea unei cauze clinice concomitente.

Grupe speciale de pacienți:

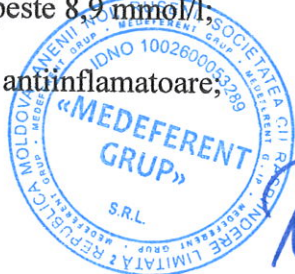
Vârstnici

Niciun studiu clinic nu a evaluat siguranța și eficacitatea hormonului de creștere la adulți cu vârsta peste 65 de ani. Este posibil ca pacienții vârstnici să fie mai sensibili la acțiunea somatropinei și, prin urmare, mai predispuși la apariția reacțiilor adverse.

Modificarea dozei datorată reacțiilor adverse la pacienții cu SIDA tratați cu somatropină:

-Doza trebuie redusă cu 50% atunci când se observă următoarele:

- 1) Trigliceride peste 7,9 mmol/l și glicemie peste 8,9 mmol/l;
- 2) Hipertensiune arterială ușoară;
- 3) Artralгии care nu răspund la administrarea antiinflamatoare;
- 4) Sindromul tunelului carpian;



- 5) Edemul care nu răspunde administrării diuretice; sau
- 6) Parestezie severă.
- Tratamentul trebuie întrerupt dacă:
 - 1) Trigliceride peste 16,9 mmol/l și glicemie peste 8,9 mmol/l;
 - 2) Pseudotumora cerebrală;
 - 3) Insuficiență cardiacă congestivă;
 - 4) Pancreatită;
 - 5) Hipertensiune peste 200/100 mm Hg;
 - 6) Alergie severă; sau
 - 7) Parestezie netratabilă.

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu somatropină la pacienții copii cu SIDA nu au fost încă evaluate complet.

Mod de administrare

HHT se administrează pe cale subcutanată. Pentru a preveni lipoatrofia locală și reacțiile la locul injectării, se recomandă ca pacienții să schimbe locul administrării la administrarea HHT.

Pentru instrucțiuni de utilizare și manipulare, consultați secțiunea 6.6.

4.3 Contraindicații

HHT nu trebuie utilizată dacă există dovezi de activitate a unei tumori. În caz de antecedente de tumori, tratamentul cu HHT trebuie inițiat după încheierea tratamentului anti-neoplazic. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care există dovezi de creștere a tumorii. Deoarece deficitul de hormon de creștere poate fi un semn precoce al tumorii hipofizare (sau, rareori, al altor tumori cerebrale), apariția tumorilor menționate trebuie înactivată înainte de a începe tratamentul. Tumorile intracraniene trebuie să fie inactive și tratamentul antitumoral trebuie să se fi încheiat înainte de a începe tratamentul cu hormon de creștere.

HHT nu trebuie utilizat pentru stimularea creșterii la copiii cu nucleii de creștere epifizari închiși.

Pacienții cu afecțiuni acute severe, cu complicații survenite după intervenții chirurgicale pe cord deschis, intervenții chirurgicale abdominale, politraumatisme, insuficiență respiratorie acută sau stări similare, nu trebuie tratați cu HHT.

Somatropina este contraindicată la pacienții cu obezitate severă sau la cei care prezintă o insuficiență respiratorie severă evaluată prin spirometrie.

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Somatropina este contraindicată la pacienții cu retinopatie diabetică proliferativă activă sau retinopatie diabetică neproliferativă severă.

Somatropina nu trebuie utilizată după grefa renală.

Somatropina nu trebuie administrată la pacienții cu insuficiență hepatică cronică.

Sarcina (vezi secțiunea 4.6)



Alăptarea (a se vedea secțiunea 4.6.)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Diagnosticul și tratamentul cu HHT nu trebuie inițiat și monitorizat de medici care au calificarea necesară și prezintă o experiență adecvată în diagnosticarea și tratamentul pacienților cu indicație terapeutică de utilizare.

Nu trebuie depășită doza zilnică maximă recomandată (vezi pct. 4.2).

Sensibilitatea la insulină (toleranță la glucoză afectată și diabet zaharat)

Somatropina poate reduce sensibilitatea la insulină. La pacienții cu diabet zaharat poate fi necesară ajustarea dozei de insulină după instituirea tratamentului cu somatropină. Pacienții cu diabet, intoleranță la glucoză sau factori de risc suplimentari pentru diabet trebuie monitorizați strict în timpul tratamentului cu somatropină.

Neoplazii

În general, o ușoară creștere a incidenței afecțiunilor maligne secundare a fost observată la pacienții care au supraviețuit cancerelor în perioada copilăriei și cărora li s-a administrat hormon de creștere, mai frecvente fiind tumorile intracraniene.

Tumorile intracraniene - în special meningioamele - au fost cele mai frecvent raportate neoplasme secundare. La adulți, nu se știe dacă există vreo relație între terapia de substituție a somatropinei și recurența tumorii SNC. Toți pacienții cu antecedente de deficit de hormon de creștere secundare neoplasmelor intracraniene trebuie urmăriți atent în timpul tratamentului cu somatropină pentru a evalua progresia sau recurența tumorii.

Deoarece copiii cu unele cauze genetice rare de statură mică au un risc mai mare de a dezvolta tumori maligne, este necesar să se cântărească riscurile și beneficiile începerii tratamentului cu somatropină. În cazul în care acești pacienți încep tratamentul cu somatropină, aceștia trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția neoplasmelor. Pacienții tratați cu somatropină trebuie monitorizați în mod regulat pentru a detecta o creștere mai mare sau posibile modificări maligne ale tumorilor preexistente.

Pacienții cu deficit de hormon de creștere secundar la o leziune intracraniană trebuie monitorizați în mod regulat pentru recurența sau progresia bolii.

Dezvoltarea leziunilor cutanate, suspecte de malignitate, trebuie monitorizată.

Leucemie

S-a raportat leucemie la un număr redus de pacienți cu deficit de hormon de creștere, dintre care o parte au fost tratați cu somatropină. Totuși, nu există dovezi că incidența leucemiei este crescută la persoanele cărora li se administrează hormon de creștere, în absența factorilor predispozanți.

Anticorpii

Similar tuturor medicamentelor pe bază de somatropină, un procent redus de pacienți pot dezvolta anticorpi la HHT. Somatropina a determinat formarea de anticorpi la aproximativ 1% dintre pacienți. Capacitatea de legare a acestor anticorpi este scăzută și nu există efecte asupra ratei de creștere. Prezența anticorpilor la somatropină trebuie testată la orice pacient la care lipsa de răspuns la tratament nu este explicată în alt mod.



Hipersensibilitate severă

S-au raportat reacții grave de hipersensibilitate sistemică, inclusiv reacții anafilactice și angioedem, cu utilizarea produselor de somatropină după punerea pe piață.

Pacienții și îngrijitorii trebuie informați că astfel de reacții sunt posibile și că ar trebui solicitată asistență medicală promptă dacă apare o reacție alergică.

Funcția tiroidiană

Unii pacienți tratați cu somatropină pot dezvolta hipotiroidism; prin urmare, pacienții tratați cu HHT trebuie monitorizați în mod regulat pentru funcția tiroidiană.

Epifizioliza femurală superioară

La pacienții cu afecțiuni endocrine, inclusiv cu deficit de hormon de creștere, epifizioliza șoldului poate apărea mai frecvent decât la populația generală. Un pacient în tratament cu somatropină care prezintă mers șchiopătat, sau se plânge de dureri de șold sau de genunchi, trebuie examinat de către un medic.

Scolioza

Scolioza este cunoscută a fi mai frecventă la anumite grupe de pacienți tratate cu somatropină, de exemplu, sindromul Turner și SPW. În plus, creșterea rapidă la orice copil poate provoca progresia scoliozei. Nu există dovezi că somatropina a mărit incidența sau severitatea scoliozei. Semnele de scolioză trebuie monitorizate în timpul tratamentului.

Hipertensiunea intracraniană benignă

La un număr mic de pacienți tratați cu hormon de creștere s-au înregistrat cazuri de hipertensiune intracraniană cu papilem, modificări vizuale, cefalee, greață și / sau emeză. În general, simptomele apar în primele 8 săptămâni de tratament. În toate cazurile raportate, aceste simptome au dispărut odată ce terapia a fost întreruptă sau după reducerea dozei. Se recomandă efectuarea examenului de fund de ochi pentru evidențierea unui edem papilar la debutul tratamentului. Dacă apare papilema, tratamentul trebuie întrerupt. În cazul în care hipertensiune intracraniană indusă de somatropină este diagnosticată, tratamentul cu HHT poate fi reluat la doze mai mici odată ce semnele și simptomele de hipertensiune intracraniană benignă au dispărut. Pacienții cu sindrom Turner pot prezenta un risc mai mare de apariție de hipertensiune intracraniană benignă. Pacienții cu PWS și insuficiență renală cronică la fel prezintă un risc mai mare de a dezvolta hipertensiune intracraniană benignă.

Pacienți cu sindrom Prader-Willi

După inițierea tratamentului cu somatropină la pacienți cu sindrom Prader-Willi au existat raportări de moarte subită în cazurile care au prezentat unul sau mai mulți factori de risc: obezitate severă, istoric de obstrucție a căilor aeriene superioare sau apnee nocturnă, sau infecții respiratorii neidentificate. Pacienții bărbați cu unul sau mai mulți astfel de factori de risc, pot prezenta un risc mai crescut decât femeile.

Înainte de inițierea tratamentului cu somatropină la pacienții cu SPW, trebuie avute în vedere eventualele semne de obstrucție a căilor respiratorii superioare, apneea în somn sau infecțiile respiratorii.



Dacă în timpul evaluării obstrucțiilor căilor respiratorii superioare se constată prezența unei situații patologice, copilul trebuie examinat de un medic specialist ORL, pentru tratamentul și rezolvarea tulburării respiratorii, înaintea inițierii tratamentului cu hormon de creștere.

Apneea în somn trebuie decelată înaintea inițierii tratamentului cu hormon de creștere, prin metode specifice, cum sunt polisomnografia sau oximetria nocturnă, cu monitorizare în cazul suspiciunii de apnee în somn.

Retenție de lichide

La pacienții adulți, poate apărea retenție de lichide în timpul terapiei cu somatropină. Manifestările clinice ale retenției de lichide (de exemplu, edem, artralgie, mialgie, sindroame de compresie nervoasă, inclusiv sindromul tunelului carpian și parestezii) sunt de obicei tranzitorii și dependente de doză.

Hipoadrenalism

Pacienții tratați cu somatropină care prezintă sau sunt expuși riscului de deficit de hormon hipofizar pot fi expuși riscului sau reduc nivelurile serice de cortizol și/sau demascarea hipoadrenalismului secundar.

În plus, pacienții care primesc terapie de substituție cu glucocorticoizi pentru hipoadrenalism diagnosticat anterior pot necesita o creștere a dozei de întreținere sau de stres, după inițierea tratamentului cu somatropină.

Administrarea concomitentă cu estrogen pe cale orală

Dacă o femeie aflată în tratament cu somatropină începe tratamentul cu estrogeni pe cale orală, poate fi necesară creșterea dozei de somatropină pentru a menține concentrațiile serice ale IGF-1 în intervalul normal adecvat vârstei. În schimb, dacă o femeie aflată în tratament cu somatropină întrerupe tratamentul cu estrogeni pe cale orală, este posibil să fie necesar ca doza de somatropină să fie redusă pentru a evita excesul de hormon de creștere și/sau reacții adverse (vezi pct. 4.5).

În cazul deficitului de hormon de creștere secundar tratamentului afecțiunilor maligne, se recomandă urmărirea atentă a semnelor de recidivă a neoplaziei. La pacienții care au supraviețuit unui cancer în copilărie s-a raportat un risc crescut de apariție a unei neoplazii secundare la pacienții tratați cu somatropină după prima neoplazie. La pacienții tratați prin radioterapie cerebrală pentru prima neoplazie, tumorile intracraniene, în special meningioamele, au reprezentat cele mai frecvente astfel de neoplazii secundare.

La pacienții cu disfuncții endocrine, inclusiv deficitul hormonului de creștere, poate să apară mai frecvent decât în populația generală deplasarea epifizelor la nivelul șoldului. Copiii care șchiopătează în timpul tratamentului cu somatropină trebuie examinați clinic.

Sindromul Turner

Pacienții cu sindrom Turner trebuie evaluați cu atenție pentru otita medie și alte tulburări ale urechii, deoarece acești pacienți prezintă un risc crescut de tulburări ale auzului. Tratamentul cu somatropină poate crește apariția otitei medii la pacienții cu sindrom Turner. În plus, pacienții cu sindrom Turner trebuie monitorizați în mod regulat pentru depistarea tulburărilor cardiovasculare (adică accident vascular cerebral, anevrism, disecție aortică, hipertensiune arterială), deoarece acești pacienți sunt, de asemenea, expuși riscului pentru aceste afecțiuni.

Pacienții vârstnici



Experiența privind inițierea tratamentului în apropiere de debutul pubertății la copii cu greutate la naștere mică față de vârsta gestațională este limitată. De aceea, nu se recomandă începerea tratamentului în apropierea debutului pubertății. Experiența la pacienții cu sindrom Silver-Russel este limitată.

Abuzul de somatropină

Hormonul de creștere uman este clasificat ca substanță controlată și interzisă în practica sportului (Clasa E, Hormoni peptidici: mimetic și analogi). Sportivii trebuie avertizați cu privire la ingredientul activ HHT, deoarece acesta poate avea un rezultat pozitiv în testele antidoping. Pentru informații actualizate, consultați lista substanțelor interzise publicată de Nation's Secretariat of Sports.

Meta-crezol

HHT conține meta-crezol ca excipient. Meta-crezolul în concentrații mai mari de 3,5 mg a fost asociat cu iritații locale și leziuni tisulare atunci când a fost injectat la animale. HHT conține 3,0 mg meta-crezol, o concentrație utilizată pe scară largă în alte produse cu somatropină și care a fost demonstrată ca fiind sigură și bine tolerată în mai multe studii.

Totuși, miozita este un eveniment advers foarte rar, care poate fi datorat conservantului meta-crezol. În caz de mialgie sau durere exagerată la locul injectiei, trebuie suspectată miozita, iar dacă diagnosticul se confirmă, se va administra o formă farmaceutică HHT fără meta-cresol.

HHT conține sodiu

Acest medicament conține sodiu < 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamentul concomitent cu glucocorticoizi inhibă efectele de stimulare a creșterii ale somatropinei. Pacienții cu deficiență de hormon adrenocorticotrop (ACTH) ar trebui să primească terapie de substituție cu glucocorticoizi ajustată cu atenție pentru a evita orice efect inhibitor asupra creșterii. Prin urmare, la pacienții tratați cu glucocorticoizi, creșterea trebuie monitorizată atent, pentru a evalua impactul potențial al tratamentului cu glucocorticoizi asupra acesteia.

La pacienții diabetici, administrarea hormonului de creștere poate provoca rezistență la insulină. Prin urmare, se recomandă controlul regulat al nivelului de glucoză.

Există dovezi preliminare ale reglării legate de somatropină a mai multor izoenzimele ale citocromului P 450. Hormonul de creștere poate modifica metabolismul unor medicamente care sunt metabolizate de citocromului P 450. Prin urmare, se recomandă efectuarea unui control amănunțit atunci când HHT este administrat concomitent cu medicamente metabolizate de citocromul P 450.

Somatropina interacționează cu estrogeni orali. La pacienții tratați cu substituție orală de estrogen, poate fi necesară o doză mai mare de somatropină pentru a atinge obiectivul de tratament definit. Dimpotrivă, dacă o femeie tratată cu somatropină întrerupe tratamentul cu estrogen oral, ar putea reduce doza de somatropină pentru a evita excesul de hormon de creștere și/sau efectele adverse.



Se pare că bărbații prezintă o creștere a sensibilității IGF-1 cu timpul. Aceasta înseamnă că bărbații riscă să primească un tratament cu doze mai mari.

Hormonul de creștere și somatotropina inhibă enzima microsomală 11 β hidroxisteroid dehidrogenază-1 (11 β HSD-1), necesară pentru conversia cortizonului în metabolitul său activ, cortizolul. În consecință, indivizii cu deficit al hormonului de creștere netratat au creșteri relative ale 11 β HSD-1 și cortizolului seric. Introducerea tratamentului cu somatotropină poate duce la inhibarea 11 β HSD-1 și la reducerea concentrațiilor serice de cortizol. În consecință, poate demasca hipoadrenalismul central anterior nedescoperit și poate fi necesară inițierea unei terapii de substituție cu glucocorticoizi la pacienții tratați cu somatotropină. În plus, pacienții tratați cu înlocuire cu glucocorticoizi pentru hipoadrenalism diagnosticat anterior pot necesita doze crescute de întreținere după inițierea tratamentului cu somatotropină; acest lucru poate fi relevant în special pentru pacienții tratați cu acetat de cortizon, meprednison și prednison, deoarece conversia acestor medicamente în metaboliții lor biologic activi depinde de activitatea 11 β HSD-1.

Antagonisme și antidoturi

Rezistența la acțiunea hormonului de creștere poate fi observată la pacienții cu semne hipercatabolice, precum sindromul pierderii (cașexia) asociat infecției cu HIV și la pacienții cu anticorpi împotriva hormonului de creștere. Antidoturile specifice utilizate astăzi împotriva somatotropinei sunt încă necunoscute, chiar dacă pegvisomantul - un antagonist al receptorilor hormonului de creștere, este utilizat în acromegalie.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina și fertilitatea

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor asupra sarcinii, dezvoltării embriofetale, parturii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile studii clinice privind sarcinile expuse.

Studiile dezvoltate la șobolani și iepuri, utilizând doze de 31 și 62 de ori peste doza pediatrică (pe baza suprafeței corpului), nu au arătat că somatotropina provoacă efecte adverse asupra fătului sau afectarea fertilității.

Prin urmare, medicamentele care conțin somatotropină nu sunt recomandate în timpul sarcinii și în cazul femeilor aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Nu s-au efectuat studii clinice cu medicamente care conțin somatotropină la femeile care alăptează. Nu se cunoaște dacă somatotropina se excretă în laptele uman, dar absorbția proteinei intacte din tractul gastro-intestinal al copilului este extrem de puțin probabilă. Prin urmare, trebuie procedat cu precauție în administrarea medicamentelor care conțin somatotropină la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

HHT nu are efecte asupra capacității de a conduce autovehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Pacienții cu deficit de hormon de creștere prezintă și deficit de volum extracelular, care se corectează rapid după inițierea tratamentului cu somatotropină. La pacienții adulți sunt frecvente reacțiile adverse legate de retenția hidrică cum sunt edemele periferice, rigiditate a extremităților, artralгии, mialгии și



parestezii. În general, aceste reacții adverse sunt ușoare până la moderate, cresc în timpilor primelor luni de tratament și se remit spontan sau după reducerea dozei.

Incidența acestor reacții adverse este direct proporțională cu doza administrată și vârsta pacienților și, posibil, invers proporțională cu vârsta pacienților la instalarea deficitului de hormon de creștere. La copii, aceste reacții adverse sunt mai puțin frecvente.

Somatropina a determinat creșterea formării de anticorpi la aproximativ 1% dintre pacienți. Capacitatea de legare a acestor anticorpi a fost mică și apariția lor nu a fost asociată cu modificări clinice (vezi pct. 4.4).

Cele mai importante reacții adverse care sunt, de asemenea, enumerate la CONTRAINDICAȚII și PRECAUȚII:

- Creșterea numărului de decese la pacienții cu boli critice acute
- Neoplasme
- Deces la pacienții copii cu SPW
- Intoleranță la glucoză și diabet zaharat
- Hipertensiune intracraniană
- Hipersensibilitate severă
- Retenție de lichide
- Hipotiroidism
- Luxarea epifizei femurale la copii și adolescenți
- Progresia scoliozei preexistente la copii și adolescenți
- Otita medie și tulburări cardiovasculare la pacienții cu sindrom Turner
- Lipoatrofie
- Pancreatită

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelele 1-6 prezintă reacțiile adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe și pe frecvență, utilizând următoarea convenție:

foarte frecvente ($\geq 1/10$);

frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$);

mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$);

rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$);

foarte rare ($< 1/10000$);

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile), pentru fiecare afecțiune indicată.

Studii clinice la copii cu deficit de STH

Tabelul 1

Tratamentul de lungă durată la copii cu tulburare de creștere cauzată de o secreție insuficientă a hormonului de creștere

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
----------------------------	----------------------------------	--	---



Neoplazii benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Leucemie†	
Tulburări metabolice și de nutriție			Diabet zaharat de tip II
Tulburări ale sistemului nervos			Parestezie* Hipertensiune intracraniană benignă
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie*	Mialgie* Rigiditate musculo- scheletică*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la locul de injectare\$		
Investigații diagnostice			Scăderea cortizolemiei‡

*În general, aceste reacții adverse sunt ușoare până la moderate, apar în primele luni de tratament și se atenuează spontan sau la reducerea dozei. Incidența acestor reacții adverse este corelată cu doza administrată și cu vârsta pacienților și este posibil să prezinte o corelație inversă cu vârsta pacienților la debutul deficitului hormonului de creștere.

\$ Au fost raportate reacții tranzitorii la locul de injectare la copii.

‡ Semnificația clinică nu este cunoscută.

† Raportate la copiii cu deficit al hormonului de creștere tratați cu somatropină, dar incidența pare a fi similară cu cea înregistrată la copiii fără deficit al hormonului de creștere.

Studii clinice la copiii cu sindrom Turner

Tabelul 2

Tratamentul de lungă durată la copiii cu tulburare de creștere cauzată de sindromul Turner

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Neoplazii benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Leucemie†
Tulburări metabolice și de nutriție		Diabet zaharat de tip II
Tulburări ale sistemului nervos		Parestezie* Hipertensiune intracraniană benignă
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie*	Mialgie* Rigiditate musculo- scheletică*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Edem periferic* Reacție la locul de injectare\$
Investigații diagnostice		Scăderea cortizolemiei‡

*În general, aceste reacții adverse sunt ușoare până la moderate, apar în primele luni de tratament și se atenuează spontan sau la reducerea dozei. Incidența acestor reacții adverse este corelată cu doza administrată și cu vârsta pacienților și este posibil să prezinte o corelație inversă cu vârsta pacienților la debutul deficitului hormonului de creștere.

\$ Au fost raportate reacții tranzitorii la locul de injectare la copii.

‡ Semnificația clinică nu este cunoscută.

† Raportate la copiii cu deficit al hormonului de creștere tratați cu somatropină, dar incidența pare a fi similară



cu cea înregistrată la copiii fără deficit al hormonului de creștere.

Studii clinice la copiii cu insuficiență renală cronică

Tabelul 3

Tratamentul de lungă durată la copiii cu tulburare de creștere cauzată de insuficiența renală cronică

Aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Neoplazii benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Leucemie†
Tulburări metabolice și de nutriție		Diabet zaharat de tip II
Tulburări ale sistemului nervos		Parestezie* Hipertensiune intracraniană benignă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie* Mialgie* Rigiditate musculo-scheletică*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la locul de injectare\$	Edem periferic*
Investigații diagnostice		Scăderea cortizolemiei‡

*În general, aceste reacții adverse sunt ușoare până la moderate, apar în primele luni de tratament și se atenuează spontan sau la reducerea dozei. Incidența acestor reacții adverse este corelată cu doza administrată și cu vârsta pacienților și este posibil să prezinte o corelație inversă cu vârsta pacienților la debutul deficitului hormonului de creștere.

\$ Au fost raportate reacții tranzitorii la locul de injectare la copii.

‡ Semnificația clinică nu este cunoscută.

† Raportate la copiii cu deficit al hormonului de creștere tratați cu somatropină, dar incidența pare a fi similară cu cea înregistrată la copiii fără deficit al hormonului de creștere.

Studii clinice la copiii cu greutate mică la naștere față de vârsta gestațională

Tabelul 4

Tratamentul de lungă durată la copiii cu tulburare de creștere cu greutate mică la naștere față de vârsta gestațională

Aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Neoplazii benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			Leucemie†
Tulburări metabolice și de nutriție			Diabet zaharat de tip II
Tulburări ale sistemului nervos			Parestezie* Hipertensiune intracraniană benignă



Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie*	Mialgie*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la locul de injectare ^{\$}		Rigiditate musculo-scheletică*
Investigații diagnostice			Edem periferic*
			Scăderea cortizolemiei [‡]

*În general, aceste reacții adverse sunt ușoare până la moderate, apar în primele luni de tratament și se atenuează spontan sau la reducerea dozei. Incidența acestor reacții adverse este corelată cu doza administrată și cu vârsta pacienților și este posibil să prezinte o corelație inversă cu vârsta pacienților la debutul deficitului hormonului de creștere.

\$ Au fost raportate reacții tranzitorii la locul de injectare la copii.

‡ Semnificația clinică nu este cunoscută.

† Raportate la copiii cu deficit al hormonului de creștere tratați cu somatropină, dar incidența pare a fi similară cu cea înregistrată la copiii fără deficit al hormonului de creștere.

Studii clinice privind SPW

Tabelul 5

Tratamentul de lungă durată și de îmbunătățire a compoziției corporale la copiii cu tulburare de creștere cauzată de sindromul Prader-Willi

Aparate, sisteme și organe	Frecvențe (≥1/100 și <1/10)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Neoplazii benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Leucemie†
Tulburări metabolice și de nutriție		Diabet zaharat de tip II
Tulburări ale sistemului nervos	Parestezie* Hipertensiune intracraniană benignă	
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie* Mialgie*	Rigiditate musculo-scheletică*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic*	Reacție la locul de injectare ^{\$}
Investigații diagnostice		Scăderea cortizolemiei [‡]

*În general, aceste reacții adverse sunt ușoare până la moderate, apar în primele luni de tratament și se atenuează spontan sau la reducerea dozei. Incidența acestor reacții adverse este corelată cu doza administrată și cu vârsta pacienților și este posibil să prezinte o corelație inversă cu vârsta pacienților la debutul deficitului hormonului de creștere.

\$ Au fost raportate reacții tranzitorii la locul de injectare la copii.

‡ Semnificația clinică nu este cunoscută.

† Raportate la copiii cu deficit al hormonului de creștere tratați cu somatropină, dar incidența pare a fi similară cu cea înregistrată la copiii fără deficit al hormonului de creștere.

Studii clinice la adulții cu deficit de STH

Tabelul 6

Tratamentul de substituție la adulții cu deficit al hormonului de creștere



Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări metabolice și de nutriție			Diabet zaharat de tip II
Tulburări ale sistemului nervos		Parestezie* Sindrom de tunel carpian	Hipertensiune intracraniană benignă
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie*	Mialgie* Rigiditate musculo- scheletică*	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic*		Reacție la locul de injectare ^{\$}
Investigații diagnostice			Scăderea cortizolemiei [‡]

*În general, aceste reacții adverse sunt ușoare până la moderate, apar în primele luni de tratament și se atenuează spontan sau la reducerea dozei. Incidența acestor reacții adverse este corelată cu doza administrată și cu vârsta pacienților și este posibil să prezinte o corelație inversă cu vârsta pacienților la debutul deficitului hormonului de creștere.

\$ Au fost raportate reacții tranzitorii la locul de injectare la copii.

‡ Semnificația clinică nu este cunoscută.

Concentrații plasmatice de cortizon reduse

S-au raportat cazuri în care somatropina a scăzut concentrațiile plasmatice de cortizol, posibil prin efectul asupra proteinelor transportoare sau prin creșterea clearance-ului hepatic. Importanța clinică a acestor fenomene poate fi limitată. Cu toate acestea, înaintea inițierii terapiei cu HHT, tratamentul de substituție cortizonică trebuie optimizat.

Sindromul Prader-Willi

În cadrul experienței post-comercializare au fost raportate rare cazuri de moarte subită la pacienții cu sindrom Prader-Willi tratați cu somatropin, deși nu a fost demonstrată o relație cauzală.

Leucemie

Au fost raportaet cazuri de leucemie (rare sau foarte rare) la copiii cu deficit de STH, unii dintre aceștia fiind tratați cu somatropină și incluși în experiența ulterioară punerii pe piață. Cu toate acestea, nu există dovezi ale unui risc crescut de leucemie în absența factorilor predispozanți, cum sunt radioterapia cerebrală sau craniană.

Deplasarea epifizei capului femural și boala Legg-Calve-Perthes

Deplasarea epifizei capului femural și boala Legg-Calve-Perthes au fost raportate la copiii tratați cu STH. Alunecarea epifizei capului femural se produce mai frecvent în cazul în care există tulburări endocrine, iar boala Legg-Calve-Perthes este mai frecventă în cazul pacienților cu statură mică. Cu toate acestea, nu se știe dacă aceste două patologii sunt mai frecvente sau nu în timpul tratamentului cu somatropină. Diagnosticarea acestora trebuie luată în considerare la copiii care dezvoltă un disconfort sau o durere la nivelul șoldului sau a genunchiului.



Alte reacții adverse la medicament

Alte reacții adverse la medicament pot fi luate în considerare ca efecte ale clasei somatropinei, cum sunt posibilitatea de hiperglicemie pe fondul scăderii sensibilității la insulină, de reducere a concentrației de tiroxină liberă și de hipertensiune intracraniană benignă.

Reacții adverse la grupe speciale de pacienți

Copii

Reacții rare la locul injectării (cu durere, umflare, senzație de arsură, fibroză, noduli, erupție cutanată, pigmentare, lipoatrofie, sângerare) hematurie, hipotiroidism, hiperglicemie ușoară, pancreatită (dureri abdominale, distensie, greață, emeză) au fost înregistrate cap femural (șchiopătare, dureri de șold sau genunchi).

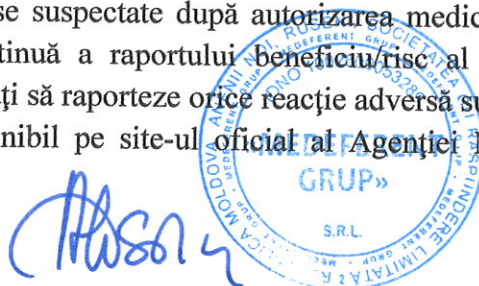
Pacienți cu SIDA

În studiile controlate, întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse a scăzut sub 10% și în mod similar în rândul pacienților care au primit hormon de creștere și a celor care au primit placebo. Reacții adverse posibile cauzate de hormonul de creștere:

- 1) Infecții (în special *Pneumocystis carinii*).
- 2) Sarcomul lui Kaposi.
- 3) Edem.
- 4) Stări neurologice: parestezie, cefalee, convulsii, hipertonie, nistagmus, simptome meningeale, tremor.
- 5) Tulburări respiratorii: dispnee, tuse, sinuzită, infecții ale căilor respiratorii superioare, faringită, rinită, pneumonie, bronșită, pleurezie.
- 6) Tulburări gastro-intestinale: dureri abdominale, gingivită, gastrită, diaree, dispepsie, pancreatită, hepatită, colestază litiază.
- 7) Tulburări hematologice: limfadenopatie, eozinofilie, trombocitopenie.
- 8) Sindromul tunelului carpian.
- 9) Tulburări cutanate: erupții cutanate, prurit, hiperpigmentare, foliculită, acnee, alopecie, durere la locul injectării, ulcere pe piele.
- 10) Tulburări psihiatrice: depresie, anxietate, somnolență, tulburări de gândire.
- 11) Tulburări oculare: retinită, fotofobie.
- 12) Tulburări ale funcției hepatice.
- 13) Ginecomastie și durere în glanda mamară
- 14) Tulburări de auz.
- 15) Tulburări cardiovasculare: durere precordială, hipertensiune și hipotensiune arterială, anomalii ECG, murmur cardiac.
- 16) Modificări la testele de laborator: creșterea trigliceridelor, creșterea fosfatazei alcaline, creșterea CPK și LDH, glicozurie, hipokaliemie, acidoză, hipoalbuminemie.
- 17) Epididimită și modificările penisului.
- 18) Altele: artralgie, oboseală, slăbiciune musculară, uscăciune mucoasă, leucoplasie orală.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acestea permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și a Dispozitivelor



4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date despre supradozajul cu HHT; cu toate acestea, unele cazuri izolate au fost raportate după utilizarea altor preparate de somatropină. Efectele clinice cauzate de supradozaj în astfel de cazuri au inclus:

Supradozajul acut: inițial hipoglicemie și ulterior hiperglicemie.

Supradozajul pe lungă durată: emne și simptome corespunzătoare cu efectele cunoscute ale excesului de hormon de creștere - acromegalie (amenoree, dureri de spate, modificări ale vederii, transpirație excesivă, slăbiciune extremă, creșterea dimensiunii capului, mâinilor și picioarelor, dureri articulare și ale membrelor, poliurie, polidipsie).

În caz de supradozaj, mergeți la cel mai apropiat spital.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hormoni ai lobului hipofizar anterior și analogi; somatropină și analogi ai acesteia, codul ATC: H01AC01

HHT este un medicament biosimilar.

Mecanism de acțiune

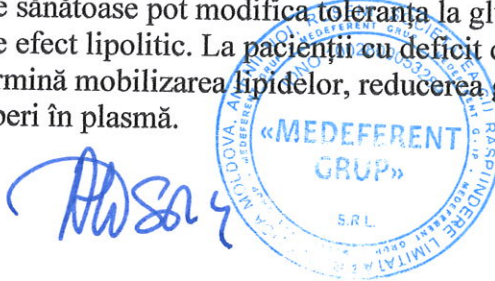
Somatropina, precum și hormonul de creștere endogen, își exercită acțiunea prin legarea de receptori specifici de pe suprafața mai multor celule. Activarea acestor receptori declanșează un tandem de evenimente intracelulare, în principal fosforilări, care sfârșesc prin reglarea mai multor expresii genetice la nivelul transcripției. Majoritatea efectelor anabolice ale somatropinei sunt mediate de IGF-I, care este sintetizat de ficat și alte țesuturi ca răspuns la stimularea receptorilor hormonului de creștere pe membrana sa. Concentrațiile IGF-I sunt scăzute la pacienții copii cu deficit de hormon de creștere, dar ating niveluri normale după tratamentul cu somatropină.

Efecte farmacodinamice

În studiile preclinice și clinice, somatropina a demonstrat că este echivalentă terapeutic cu hormonul de creștere natural în glanda pituitară. La pacienții copii și adolescenți cu deficit de hormon de creștere sau sindrom Turner sau sindrom Prader-Willi (SPW) sau la cei care s-au născut mici pentru vârsta lor gestațională și nu și-au crescut înălțimea la doi ani sau mai în vârstă, tratamentul cu somatropină stimulează creșterea liniară. La pacienții cu deficit de hormon de creștere tratați cu somatropină, nivelurile IGF-I ating nivelul normal. La adulții cu deficit de hormon de creștere, tratamentul cu somatropină reduce țesutul adipos, crește masa musculară, produce modificări metabolice, inclusiv modificări benefice asupra metabolismului lipidic și conduce concentrațiile IGF-I la niveluri normale.

Somatropina stimulează creșterea la om și exercită alte acțiuni precum:

- Pe metabolismul glucidic, reduce toleranța la carbohidrați. Pacienții copii și adolescenți cu hipopituitarism și deficit de hormon de creștere - în principal în perioada neonatală, pot prezenta hipoglicemie la post, care poate fi inversată prin tratamentul cu somatropină. Dozele mari de HHT sau utilizarea sa la persoanele sănătoase pot modifica toleranța la glucoză.
- asupra metabolismului lipidic, are efect lipolitic. La pacienții cu deficit de hormon de creștere, administrarea de somatropină determină mobilizarea lipidelor, reducerea grăsimii corporale și creșterea nivelului de acizi grași liberi în plasmă.



- asupra metabolismului proteinelor, exercită un efect anabolic. Creșterea liniară include parțial prin creșterea sintezei proteinelor la nivel celular. La debutul terapiei cu somatropină, apare retenția și scăderea suplimentară a excreției de azot la nivel urinar.
- La metabolismul electrolitic, somatropina induce retenția de sodiu, potasiu, apă și fosfor. La pacienții cu deficit de hormon de creștere, concentrația serică de fosfat anorganic este crescută după tratamentul cu somatropină. Calciul seric nu prezintă tulburări semnificative ca urmare a tratamentului cu somatropină, provocând probabil o creștere tranzitorie la debutul tratamentului (pe parcursul primei perioade de 6 luni), reflectând o creștere a fluctuației osoase din cauza creșterii. Hormonul de creștere poate crește temporar calciuria (în jurul celei de-a treia luni de tratament) cu scăderea ulterioară.
- În ceea ce privește creșterea osoasă, somatropina stimulează o astfel de creștere la pacienții pediatrici cu deficit de hormon de creștere, sindrom Turner, întârzierea creșterii intrauterine fără adaos pondostatural și SPW. Creșterea lungimii corpului este rezultatul efectului somatropinei asupra plăcilor epifiziale ale oaselor lungi. Concentrațiile IGF-I, care joacă un rol foarte important în creșterea osoasă, sunt scăzute la pacienții cu deficit de hormon de creștere la copii, dar cresc sub tratament cu somatropină, precum și nivelul seric al fosfatazei alcaline (marker de creștere osoasă).
- În ceea ce privește compoziția corporală, pacienții adulți cu deficit de hormon de creștere, tratați cu somatropină la dozele recomandate, au arătat o scădere a masei adipoase corporale și o creștere a masei slabe.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție:

Optzeci la sută din somatropină este absorbită atunci când este injectat pe cale subcutanată. Folosind HHT, concentrația plasmatică maximă este atinsă la aproximativ $3,27 \pm 1,08$ ore după administrarea subcutanată la voluntari sănătoși, iar timpul de înjumătățire prin absorbție de aproximativ 0,75 ore. După administrarea HHT de 4 UI, vârful plasmatic (ca medie geometrică și interval de încredere de 95%) la voluntarii adulți sănătoși a fost de $8,32 \pm 3,42$ mg/ml.

Distribuire:

Volumul aparent de distribuție a somatropinei după administrarea de HHT de 4 UI la voluntari sănătoși este de $139,10 \pm 69,45$ l/kg; la adulții cu deficit de hormon de creștere s-a estimat la $1,3 \pm 0,8$ l/kg. Acesta ajunge în principal la organe foarte perfundate.

Eliminare:

Somatropina este excretată în principal prin proteoliză renală și hepatică. Aproximativ 0,1% din doză este excretată nealterată. Într-un studiu care a înscris voluntari sănătoși după administrarea HHT 4 UI, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de $4,22 \pm 1,59$ ore. La voluntarii sănătoși, concentrațiile serice de HHT scad după injecția SC, prezentând timp de înjumătățire de aproximativ 6 ore.

Durata acțiunii :

Aproximativ între 12 și 48 de ore.

Categorii populationale :

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice cu HHT la copii și adolescenți.

Pentru adulții cu deficit de hormon de creștere, sa raportat că biodisponibilitatea somatropinei a fost similară la bărbați și femei.

Informațiile despre farmacocinetica somatropinei la vârstnici și copii, la pacienții de diferite rase și la cei cu insuficiență renală, hepatică sau cardiacă sunt fie absente, fie incomplete.

5.3 Date preclinice de siguranță



Carcinogeneză, mutageneză, afectarea fertilității

Nu s-au efectuat studii asupra carcinogenezei nici la animale, nici la oameni. Studiile preliminare efectuate cu somatropină la animale și în culturi celulare nu au evidențiat niciun potențial mutagen, deși acest lucru ar trebui confirmat.

În studiile efectuate privind toxicitatea generală, toleranța locală și toxicitatea asupra funcției de reproducere nu s-au observat efecte cu semnificație clinică.

Studiile *in vitro* și *in vivo* de genotoxicitate privind mutațiilor genetice și inducerea de aberații cromozomiale au fost negative.

Într-un studiu *in vitro* efectuat pe limfocite prelevate de la pacienții supuși unui tratament de lungă durată cu somatropină și după administrarea de bleomicină ca substanță radiomimetică, s-a observat o creștere a fragilității cromozomiale. Semnificația clinică a acestui rezultat nu este clară.

Într-un alt studiu, nu s-a evidențiat creșterea anomaliilor cromozomiale în limfocitele pacienților care au fost tratați timp îndelungat cu somatropină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Flaconul conține:

Glicină

Manitol

Dihidrogenofosfat sodic anhidru

Hidrogenofosfat disodic anhidru

Seringa pre-umplută cu solvent conține:

Apă pentru soluții injectabile

Fiola cu solvent conține:

Meta-Crezol

Apă pentru soluții injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

24 de luni este stabilită atunci când produsul este depozitat în condiții de depozitare autorizate (vezi secțiunea 6.4).

Perioada de valabilitate după reconstituire

După reconstituire, se recomandă utilizarea imediată.

Din punct de vedere microbiologic, odată reconstituit, medicamentul poate fi păstrat timp de 3 săptămâni la 2°C-8°C, în ambalajul original. Alte durate și condiții de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Înainte de reconstituire:

A se păstra la frigider (2°C -8°C). A nu se congela.



A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.
În caz de congelare, aruncați produsul.

După reconstituire:

A se păstra la frigider (2°C -8°C). A nu se congela.

A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor!

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulberea liofilizată este ambalată în flacon din sticlă incoloră, tip I, cu dop din cauciuc bromobutlic și capac din aluminiu cu componentă detașabilă - disc din plastic de culoare liliachie din polipropilenă (flip off).

Solventul (1 ml) este conținut într-o fiolă de sticlă transparentă.

HHTeste autorizat în următoarele prezentări:

- Ambalare cu 1 flacon cu pulbere liofilizată + 1 fiolă cu solvent.

Este posibil ca nu toate prezentările sau dimensiunile ambalajului să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Reconstituiți conținutul flaconului de HHT cu un mililitru de apă pentru preparate injectabile din seringă preumplută sau fiola cu solvent, făcându-l să curgă împotriva peretelui flaconului. După reconstituire, învârtiți flaconul cu o mișcare rotativă moale până când conținutul este complet dizolvat.

Nu agitați soluția în timpul preparării.

Înainte de a găuri dopul, trebuie curățat cu alcool izopropilic pentru a evita contaminarea.

Soluția după reconstituire este transparentă și incoloră și nu trebuie să conțină particule vizibile sau fulgi.

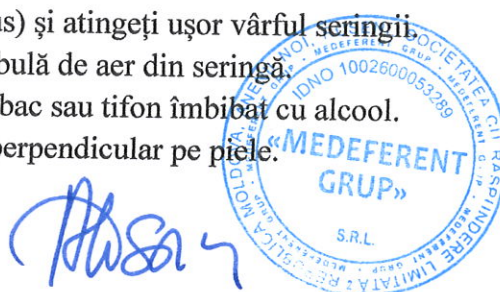
Descriere generală a procesului de reconstituire și administrare:

Pasul 1: reconstituirea pulberii liofilizate.

- Curățați dopul de cauciuc al flaconului cu șervețelul de alcool izopropilic.
- Deschideți cu grijă blisterul acului mai gros și plasați-l în încuietorea luer a seringii.
- Întepați dopul de cauciuc și injectați solventul pe peretele de sticlă al flaconului.
- Nu injectați lichidul direct pe pulbere.
- După ce seringă cu solvent a fost golită, rotiți ușor flaconul în cercuri până când pulberea și solventul sunt bine amestecate.
- Nu agitați flaconul pentru a amesteca soluția.
- Trageți de pistonul seringii și retrageți conținutul complet al flaconului.

Pasul 2: pregătiți injectia.

- Scoateți acul gros din seringă și înlocuiți-l cu acul mic.
- Așezați seringă în poziție verticală (acul în sus) și atingeți ușor vârful seringii.
- Apoi, apăsați ușor pistonul, îndepărtați orice bulă de aer din seringă.
- Curățați locul de injectare cu șervețel de bumbac sau tifon îmbibat cu alcool.
- Apucați pielea și introduceți acul cu seringă perpendicular pe piele.



- Injectați conținutul seringii apăsând pistonul.
- Scoateți seringă.
- Aruncați toate rămășițele în mod corespunzător.

Medicamentele nu trebuie aruncate prin canalizare sau gunoi. Medicii și farmaciștii ar trebui să explice pacienților cum să elimine recipientele și medicamentele de care nu mai au nevoie. Astfel vor ajuta la protejarea mediului.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE
BIOSIDUS S.A.

Constitución 4234, (C1254ABX) Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
 Argentina

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

9. DATA AUTORIZĂRII

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>

