

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Genotropin 16 UI/ml (5,3 mg/ml) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Somatotropină – hormon de creștere uman derivat din culturi de *E. coli* prin tehnologia ADN-recombinant.

Un cartuș conține 5,3 mg somatotropină.

După reconstituire, un cartuș conține 5,3 mg somatotropină/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Cartușul bicameral multidoză este constituit din două compartimente: în compartimentul anterior se află o pulbere albă, iar în compartimentul posterior o soluție limpede.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1. Indicații terapeutice

##### Copii

Tulburări de creștere datorate secreției insuficiente de hormon de creștere și tulburări de creștere asociate cu sindromul Turner sau cu insuficiența renală cronică.

Tulburări de creștere [scorul deviației standard (SDS) pentru înălțimea actuală  $< -2,5$  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 4 ani și peste.

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

##### 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 1 insulin-like (IGF-1), 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.

La toți ceilalți pacienți va trebui să se efectueze o dozare a IGF-1 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.

Injecția trebuie administrată subcutanat, iar locul administrării trebuie schimbat pentru a preveni lipoatrofia.

*Tulburările de creștere datorate secreției insuficiente a hormonului de creștere la copii:* În general, se recomandă doza de 0,025-0,035 mg somatotropină/kg și zi sau 0,7-1 mg somatotropină/m<sup>2</sup> suprafață corporală și zi. Au fost folosite chiar și doze mai mari.

În cazurile în care deficitul de STH cu debut în copilărie persistă în adolescență, tratamentul trebuie continuat în vederea obținerii dezvoltării somatice complete (de exemplu, compoziție a organismului, masă osoasă). În scop de monitorizare, atingerea nivelului maxim normal al masei osoase, definit ca scor T > -1 (adică valoarea standardizată la nivelul maxim mediu al masei osoase la adulți, măsurat prin absorbtometrie duală a energiei cu raze X, ținând cont de sex și etnie) reprezintă unul dintre obiectivele terapeutice în perioada de tranziție. Pentru recomandări privind dozele, consultați secțiunea referitoare la adulți de mai jos.

*Sindromul Prader-Willi, pentru îmbunătățirea creșterii și a compoziției organismului la copii:* În general, se recomandă doza de 0,035 mg somatotropină/kg și zi sau 1 mg somatotropină/m<sup>2</sup> suprafață corporală și zi. Doza zilnică nu trebuie să depășească 2,7 mg somatotropină. 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.

*Tulburările de creștere din sindromul Turner:* doza recomandată este de 0,045-0,050 mg somatotropină/kg și zi sau 1,4 mg somatotropină/m<sup>2</sup> suprafață corporală și zi.

*Tulburările de creștere din insuficiența renală cronică:* doza recomandată este de 0,045-0,05 mg somatotropină/kg și zi (1,4 mg somatotropină/m<sup>2</sup> 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.

*Tulburările de creștere la copii cu greutate la naștere mică față de vârsta gestațională:* de obicei, se recomandă doza de 0,035 mg somatotropină/kg și zi (1 mg somatotropină/m<sup>2</sup> 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.

### Dozele recomandate la copii

Indicație	Doza zilnică în mg/kg	Doza zilnică în mg/m <sup>2</sup> suprafață corporală
Deficitul hormonului de creștere la copii	0,025-0,035	0,7-1
Sindromul Prader-Willi la copii	0,035	1
Sindromul Turner	0,045-0,05	1,4
Insuficiența renală cronică	0,045-0,05	1,4
Copii cu greutate la naștere mică față de vârsta gestațională	0,035	1

#### *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 somatotropină pe zi. Doza trebuie crescută sau redusă treptat, în funcție de necesitățile individuale ale pacientului, determinate cu ajutorul concentrației de IGF-1.

La pacienții cu deficit de STH cu debut la vârsta adultă, tratamentul trebuie început cu o doză mică, de 0,15-0,3 mg somatotropină pe zi. Doza trebuie crescută treptat, în funcție de necesitățile individuale ale pacientului, determinate prin concentrația de IGF-1.

În ambele cazuri, obiectivul tratamentului trebuie să fie obținerea unei concentrații a IGF-1 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-1 normale la începutul tratamentului, trebuie administrat hormon de creștere până la o valoare a IGF-1 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-1 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 somatotropină. Femeile pot necesita doze mai mari decât bărbații, bărbații având o sensibilitate crescută la IGF-1 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.

#### **4.3. Contraindicații**

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

Somatotropina nu trebuie utilizată dacă există dovezi de activitate a unei tumori. Tumorile intracraniene trebuie să fie inactice și tratamentul antitumoral trebuie să se fi încheiat înainte de a începe tratamentul cu hormon de creștere. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care există dovezi de creștere a tumorii.

Genotropin 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 Genotropin. (Pentru informații despre pacienții aflați în tratament de substituție, vezi pct. 4.4.)

#### 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Diagnosticul și tratamentul cu Genotropin 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.

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 Genotropin fără meta-crezol.

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

##### Sensibilitatea la insulină

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

##### Funcția tiroidiană

Hormonul de creștere mărește conversia extratiroidiană a T4 în T3, ceea ce poate determina o reducere a concentrației serice a T4 și o creștere a concentrației serice a T3. În timp ce la majoritatea subiecților sănătoși concentrațiile hormonilor tiroidieni periferici s-au menținut în limitele de referință, hipotiroidia poate apărea, teoretic, la subiecții cu hipotiroidie subclinică. În consecință, funcția tiroidiană trebuie monitorizată la toți pacienții. La pacienții cu insuficiență hipofizară, cărora li se administrează tratament de substituție standard, trebuie monitorizat îndeaproape efectul potențial al tratamentului cu hormon de creștere asupra funcției tiroidiene.

##### Hipoadrenalism

Introducerea tratamentului cu somatotropină poate duce la inhibarea 11 $\beta$ HSD-1 și la reducerea concentrațiilor serice de cortizol. La pacienții tratați cu somatotropină, hipoadrenalismul central (secundar) nedagnosticat anterior poate fi demascat și poate fi necesară substituție cu glucocorticoizi. 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 somatotropină (vezi pct. 4.5).

##### Administrarea concomitentă cu estrogen pe cale orală

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

##### Hipertensiunea intracraniană benignă

Dacă apar cefalee severă sau recurentă, tulburări de vedere, greață și/sau vărsături, se recomandă examinarea fundului de ochi pentru evidențierea unui eventual edem papilar. Dacă acesta se confirmă, trebuie considerat diagnosticul de hipertensiune intracraniană benignă și, dacă este necesar, tratamentul cu hormon de creștere trebuie întrerupt. În prezent, nu există suficiente date pentru o indicație certă în

privința continuării tratamentului cu hormon de creștere la pacienții cu hipertensiune intracraniană remisă. Dacă tratamentul cu hormon de creștere este reluat, se impune monitorizarea atentă a simptomelor de hipertensiune intracraniană.

### Leucemia

S-a raportat leucemie la un număr redus de pacienți cu deficit de hormon de creștere, dintre care o parte au fost tratați cu somatotropină. 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 somatotropină, un procent redus de pacienți pot dezvolta anticorpi la Genotropin. Genotropin 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 somatotropină trebuie testată la orice pacient la care lipsa de răspuns la tratament nu este explicată în alt mod.

### Pacienții vârstnici

Experiența la pacienții cu vârsta peste 80 ani este limitată. Este posibil ca pacienții vârstnici să fie mai sensibili la acțiunea Genotropin și, prin urmare, mai predispuși la apariția reacțiilor adverse.

### Afecțiunile acute critice

Efectele Genotropin asupra recuperării au fost urmărite în două studii placebo controlate în care au fost incluși 522 de pacienți în stare gravă, care prezentau complicații după intervenții chirurgicale pe cord deschis, chirurgie abdominală, politraumatisme sau insuficiență respiratorie acută. Mortalitatea a fost mai mare la pacienții tratați cu 5,3 sau 8 mg Genotropin pe zi, comparativ cu cei care au utilizat placebo (42% față de 19%). Pe baza acestor date, pacienții din această categorie nu trebuie tratați cu Genotropin. Deoarece nu există informații disponibile privind siguranța terapiei de substituție cu hormon de creștere la pacienții în stare critică acută, beneficiile continuării tratamentului în această situație trebuie evaluate în raport cu riscul potențial.

La toți pacienții care prezintă alte afecțiuni acute grave similare, beneficiile tratamentului cu Genotropin trebuie evaluate în raport cu riscul potențial.

### Pancreatita

Deși rară, pancreatita trebuie luată în considerare la pacienții tratați cu somatotropină, în special la copiii care dezvoltă durere abdominală.

### Sindromul Prader-Willi (SPW)

La pacienții cu SPW, tratamentul trebuie asociat întotdeauna cu o dietă hipocalorică.

Au fost raportate cazuri letale asociate administrării hormonului de creștere la copii cu SPW, care prezintă unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc: obezitate gravă (pacienți cu un raport greutate/înălțime de 200%), antecedente de insuficiență respiratorie sau de apnee în somn sau cu infecții respiratorii neidentificate. Pacienții cu unul sau mai mulți astfel de factori de risc, pot prezenta un risc mai crescut.

Înainte de inițierea tratamentului cu somatotropină 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, înainte de inițierea tratamentului cu hormon de creștere.

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

Dacă în timpul tratamentului cu hormon de creștere pacientul manifestă semne de obstrucție a căilor respiratorii superioare (inclusiv debutul sau accentuarea sforăitului), tratamentul trebuie întrerupt și efectuată o nouă examinare ORL.

Toți pacienții cu SPW la care se suspectează apneea în somn trebuie monitorizați.

Pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește semnele de infecție respiratorie, care trebuie diagnosticate cât mai devreme posibil și tratate intensiv.

De asemenea, controlul greutății corporale trebuie efectuat riguros la toți pacienții cu sindrom Prader-Willi, înainte și în timpul tratamentului cu hormon de creștere.

Scolioza este frecventă la pacienții cu sindrom Prader-Willi. Aceasta poate progresa la orice copil în perioada creșterii rapide. Semnele de scolioză trebuie monitorizate în timpul tratamentului.

La adulți și pacienți cu sindrom Prader-Willi, experiența privind tratamentul de lungă durată este limitată.

#### Greutate la naștere mică față de vârsta gestațională

La copiii cu greutate la naștere mică față de vârsta gestațională, înainte începerii tratamentului trebuie excluse alte cauze medicale sau tratamente care pot explica tulburările de creștere.

La copiii cu greutate la naștere mică față de vârsta gestațională se recomandă determinarea insulinei și a glicemiei à jeun înainte începerii tratamentului și anual, în cursul tratamentului. La pacienții cu risc crescut pentru diabet zaharat (de exemplu, antecedente heredo-colaterale de diabet, obezitate, rezistență severă la insulină, *acanthosis nigricans*), trebuie efectuat testul de toleranță la glucoză orală. Dacă se instalează diabetul zaharat, nu trebuie administrați hormoni de creștere.

La copiii cu greutate la naștere mică față de vârsta gestațională se recomandă determinarea concentrației de IGF-1 înainte începerii tratamentului și de două ori pe an în cursul tratamentului. Dacă la determinări repetate, concentrațiile de IGF-1 depășesc + 2 SD față de concentrația de referință corespunzătoare vârstei și statusului pubertar, dozele trebuie ajustate în funcție de raportul IGF-1/IGFBP-3.

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.

Unele beneficii obținute cu ajutorul hormonilor de creștere în recuperarea înălțimii copiilor cu greutate la naștere mică față de vârsta gestațională pot fi pierdute dacă tratamentul este oprit înainte atingerii înălțimii finale.

#### Insuficiența renală cronică

În insuficiența renală cronică, funcția renală trebuie să fie sub 50% din valoarea normală înainte inițierii tratamentului. Pentru verificarea tulburărilor de creștere trebuie urmărită creșterea timp de un an înainte inițierii terapiei. În această perioadă, trebuie inițiat tratament conservator pentru insuficiența renală cronică (inclusiv controlul acidozei, hiperparatiroidismului și stării de nutriție), care va fi menținut și în timpul tratamentului cu Genotropin. Tratamentul cu Genotropin trebuie întrerupt în condițiile efectuării transplantului renal.

Până în prezent, nu sunt disponibile date referitoare la înălțimea finală a pacienților cu insuficiență renală cronică, tratați cu Genotropin.

#### Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 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 somatotropinei. 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.

Hormonul de creștere micșorează conversia cortizonului în cortizol și poate demasca hipoadrenalismul central anterior nedescoperit sau poate face inefficientă doza redusă de înlocuire a glucocorticoizilor (vezi pct. 4.4).

Datele obținute dintr-un studiu privind interacțiunile, efectuat la adulții cu deficit al hormonului de creștere, sugerează că administrarea de somatotropină poate crește clearance-ul substanțelor metabolizate de izoenzimele citocromului P450. Aceasta se aplică în special în cazul substanțelor metabolizate de citocromul P450 3A4 (de exemplu, steroizii sexuali, glucocorticoizii, anticonvulsivantele și ciclosporina) și are drept urmare scăderea concentrațiilor plasmatice ale acestor substanțe. Semnificația clinică a acestui fenomen este necunoscută. De asemenea, vezi și pct. 4.4 pentru informații referitoare la diabetul zaharat și disfuncția tiroidiană.

La femeile care urmează un tratament oral de substituție cu estrogeni, poate fi necesară o doză mai mare de hormon de creștere pentru a atinge ținta tratamentului (vezi pct. 4.4).

#### **4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

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. 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**

Genotropin nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule 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, edem facial, rigiditate a extremităților, artralгии, mialgii și parestezii. În general, aceste reacții adverse sunt ușoare până la moderate, cresc în timpul 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.

Genotropin 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).

### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe și pe frecvență, pentru copii și adulți, 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).

**Tabelul 1: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse**

Aparate, sisteme și organe	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)
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)			(Copii) Leucemie <sup>‡</sup>			
Tulburări metabolice și de nutriție						(Adulți și copii) Diabet zaharat de tip II
Tulburări ale sistemului nervos		(Adulți) Parestezie* (Adulți) Sindrom de tunel carpian	(Copii) Hipertensiune intracraniană benignă (Copii) Parestezie*			(Adulți) Hipertensiune intracraniană benignă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			(Copii) Erupție cutanată tranzitorie**, Prurit**, Urticarie**			(Adulți) Erupție cutanată tranzitorie**, Prurit**, Urticarie**
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	(Adulți) Artralgie*	(Adulți) Mialgie* (Adulți) Rigiditate musculo-scheletică* (Copii) Artralgie*	(Copii) Mialgie*			(Copii) Rigiditate musculo-scheletică*
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			(Adulți și copii) Ginecomastie			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	(Adulți) Edem periferic*	(Copii) Reacție la locul de injectare <sup>§</sup>	(Copii) Edem periferic*			(Adulți și copii) Edem facial* (Adulți) Reacție la locul de injectare <sup>§</sup>
Investigații diagnostice						(Adulți și copii) Scăderea cortizolemiei <sup>‡</sup>

\* În general, aceste reacții adverse sunt ușoare până la moderate, apar în primele luni de tratament și se atenuază 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.

\*\* Reacții adverse la medicament (RA) identificate după punerea pe piață.

§ 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 somatotropină, dar incidența pare a fi similară cu cea înregistrată la copiii fără deficit al hormonului de creștere.

#### Concentrații plasmatiche de cortizol reduse

S-au raportat cazuri în care somatotropina a scăzut concentrațiile plasmatiche 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 Genotropin, 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 somatotropină, deși nu a fost demonstrată o relație cauzală.

#### Leucemie

Au fost raportate cazuri de leucemie la copiii cu deficit de STH, unii dintre aceștia fiind tratați cu somatotropină 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 somatotropină. 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 somatotropinei, cum sunt posibilitatea de hiperglicemie pe fondul scăderii sensibilității la insulină, de reducere a concentrației de tiroxină liberă și de hipertensiune intracraniană benignă.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478 - RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

### **4.9. Supradozaj**

#### Simptome

Supradozajul acut poate determina inițial hipoglicemie și ulterior hiperglicemie.

Supradozajul de lungă durată poate determina semne și simptome corespunzătoare cu efectele cunoscute ale excesului de hormon de creștere.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1. Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: hormoni ai glandei pituitare și ai hipotalamusului și analogi, somatotropină și analogi ai acesteia; codul ATC: H01AC01

Somatotropina este un hormon cu efecte importante asupra metabolismului lipidic, glucidic și proteic. La copiii cu secreție endogenă inadecvată de hormon de creștere, somatotropina stimulează creșterea lineară și intensifică rata de creștere. La adulți, ca și la copii, somatotropina menține o compoziție echilibrată a organismului prin creșterea retenției azotate, stimularea dezvoltării musculaturii scheletice și mobilizarea grăsimilor organismului. Țesutul adipos visceral este deosebit de receptiv la acțiunea somatotropinei. În plus față de creșterea lipolizei, somatotropina scade captarea trigliceridelor în depozitele adipoase. Concentrațiile plasmatice de IGF-1 și de IGFBP-3 (proteina 3 de legare a factorului de creștere insuline-like) sunt crescute de către somatotropină. În plus, au fost demonstrate acțiunile următoare:

- Metabolismul lipidic: Somatotropina induce receptorii hepatici de LDL colesterol și influențează profilul plasmatic al lipidelor și lipoproteinelor. În general, administrarea somatotropinei la pacienții cu deficit de hormon de creștere are ca rezultat scăderea LDL și a apolipoproteinei B plasmatice. De asemenea, se poate observa și scăderea colesterolului plasmatic total.
- Metabolismul glucidic: Somatotropina crește cantitatea de insulină, dar, de regulă, glicemia à jeun este neschimbată. Copiii cu hipopituitarism pot prezenta hipoglicemie à jeun. Această situație este redresată de somatotropină.
- Echilibrul hidro-electrolitic: Deficitul hormonului de creștere se asociază cu scăderea volumelor plasmatic și extracelular. Acestea cresc rapid după tratamentul cu somatotropină. Somatotropina induce retenție de sodiu, potasiu și fosfor.
- Metabolismul osos: Somatotropina stimulează turnover-ul osos. Administrarea de lungă durată a somatotropinei la pacienții cu deficit de hormon de creștere și cu osteopenie determină creșterea conținutului și densității minerale osoase în centrii de susținere a greutateii.
- Capacitatea fizică: Forța musculară și capacitatea de efort fizic sunt îmbunătățite după tratamentul de lungă durată cu somatotropină. De asemenea, somatotropina crește debitul cardiac, însă mecanismul prin care exercită această acțiune nu a fost încă elucidat. Scăderea rezistenței vasculare periferice poate contribui la acest efect.

În studiile clinice efectuate la copii cu greutate la naștere mică față de vârsta gestațională au fost utilizate doze de 0,033 și 0,067 mg somatotropină/kg și zi, până la atingerea înălțimii finale. La 56 pacienți care au fost tratați continuu și au atins (aproape) înălțimea finală, modificarea medie a scorului deviației standard pentru înălțime față de valoarea de la începutul tratamentului a fost de + 1,9 (în cazul dozei de 0,033 mg somatotropină/kg și zi) și + 2,19 (în cazul dozei de 0,067 mg somatotropină/kg și zi). Datele din literatură privind copiii cu greutate la naștere mică față de vârsta gestațională netratați, fără recuperare spontană timpurie, sugerează o creștere tardivă a scorului deviației standard de + 0,5.

## 5.2. Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Biodisponibilitatea somatotropinei administrată subcutanat este de aproximativ 80%, atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienții cu insuficiență a hormonului de creștere. O doză de somatotropină de 0,035 mg/kg administrată subcutanat determină o concentrație plasmatică maximă  $C_{max}$  cuprinsă între 13 și 35 ng/ml și un  $t_{max}$  de 3-6 ore.

### Eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al somatotropinei după administrarea intravenoasă la adulții cu insuficiență a hormonului de creștere este de aproximativ 0,4 ore. Totuși, după administrarea subcutanată, timpul de înjumătățire este de 2-3 ore. Această diferență se datorează, probabil, absorbției lente de la locul injecției după administrarea subcutanată.

### Categorii populaționale

După administrarea subcutanată, biodisponibilitatea absolută a somatotropinei pare a fi similară la bărbați și la femei.

Informațiile despre farmacocinetica somatotropinei 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**

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 mutațiile 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 somatotropină 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 somatotropină.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1. Lista excipienților**

Pulbere (compartiment anterior):

Glicină (E 640)

Manitol (E 421)

Dihidrogenofosfat disodic anhidru (E 339)

Hidrogenofosfat disodic anhidru (E 339)

Solvent (compartiment posterior):

Meta-crezol

Manitol (E 421)

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2. Incompatibilități**

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

### **6.3. Perioada de valabilitate**

3 ani

28 de zile după reconstituire

Soluția reconstituită este stabilă din punct de vedere fizico-chimic timp de 4 săptămâni la 2-8°C.

Din punct de vedere microbiologic, odată reconstituit, medicamentul poate fi păstrat timp de 4 săptămâni la 2-8°C. 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 cartușul bicameral multidoză/stiloul injector (pen) preumplut GoQuick în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

#### După reconstituire

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

A se păstra cartușul bicameral multidoză/stiloul injector (pen) preumplut GoQuick în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

## **6.5. Natura și conținutul ambalajului**

Pulbere și 1,15 ml solvent într-un cartuș de sticlă bicameral (sticlă de tip I), separate de o sondă cauciucată (bromobutil). Cartușul este sigilat la un capăt cu un disc de cauciuc (bromobutil) și o folie de aluminiu, și la celălalt capăt de un dop de cauciuc (bromobutil).

Genotropin 16 UI/ml (5,3 mg/ml) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă este disponibil sub formă de cartuș bicameral multidoză destinat utilizării într-un dispozitiv injectabil reutilizabil – stilou injector (pen) Genotropin Pen 5.3 sau de cartuș bicameral multidoză sigilat într-un stilou injector preumplut (pen) GoQuick de unică folosință.

Cartușul bicameral multidoză este constituit din două compartimente: în compartimentul anterior se află o pulbere albă, iar în compartimentul posterior o soluție limpede.

Cutie cu un cartuș bicameral multidoză care conține pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Cutie cu 5 cartușe bicamerale multidoză care conțin pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Cutie cu un stilou injector preumplut GoQuick cu un cartuș bicameral multidoză care conține pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Cutie cu 5 stilouri injectoare preumplute GoQuick cu câte un cartuș bicameral multidoză care conțin pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Soluția injectabilă se prepară prin mișcări de înfiletare ale stiloului injector (pen) Genotropin Pen 5.3 sau secțiunilor stiloului injector (pen) preumplut GoQuick, astfel încât solventul să se amestece cu pulberea în cartușul bicompartimentat. Se dizolvă ușor pulberea cu o mișcare blândă de învârtire. Nu se agită cu putere, deoarece aceasta poate denatura ingredientul activ. Soluția reconstituită este aproape incoloră sau ușor opalescentă. Soluția injectabilă reconstituită trebuie examinată înainte de utilizare; se vor utiliza numai soluțiile limpezi, fără particule.

Instrucțiuni detaliate cu privire la pregătirea și administrarea produsului Genotropin 16 UI/ml (5,3 mg/ml) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, cartuș bicameral multidoză, sunt disponibile în Prospect la pct. 3 “Injectarea Genotropin”, precum și în Instrucțiunile de utilizare disponibile împreună cu stiloul injector (pen) Genotropin Pen 5.3.

Instrucțiuni detaliate cu privire la pregătirea și administrarea produsului Genotropin 16 UI/ml (5,3 mg/ml) pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, stilou injector preumplut GoQuick, sunt disponibile în Prospect la pct. 3 “Injectarea Genotropin”.

Atunci când utilizați Genotropin, acul de injecție trebuie atașat înainte de reconstituire. Utilizați un ac nou pentru fiecare injecție.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Stilourile injectoare (pen) preumplute GoQuick goale nu trebuie niciodată reumplute și trebuie eliminate adecvat.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7081/2014/01-02-03-04

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2023