

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Somatropin Biopartners 2 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje somatropinum* 2 mg (odpovídá 6 IU).

0,2 ml rekonstituované suspenze obsahuje 2 mg somatropinum (10 mg/ml).

*vytvořený v buňkách *Saccharomyces cerevisiae* technologií rekombinace DNA

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem.

Bílý nebo téměř bílý prášek. Rozpouštědlo je čirá, olejovitá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Somatropin Biopartners je indikován jako substituční léčba endogenním růstovým hormonem u dospělých s deficitem růstového hormonu (GHD, growth hormone deficiency), která se rozvinula v dětství nebo v dospělosti.

Rozvoj deficience v dospělosti: Pacienti s GHD v dospělosti jsou definováni jako pacienti s hypotalamicko-hypofyzárním onemocněním a diagnostikovanou deficiencí nejméně jednoho dalšího hypofyzárního hormonu, s výjimkou prolaktinu. Tito pacienti by se měli podrobit jednorázovému dynamickému testu za účelem diagnostikování nebo vyloučení GHD.

Rozvoj deficience v dětství: U pacientů s izolovanou GHD, která se rozvinula v dětství (bez prokázaného hypotalamicko-hypofyzárního onemocnění nebo kranální ozařování), se doporučuje provést dva dynamické testy, s výjimkou pacientů s nízkou koncentrací inzulínu podobného růstového faktoru-I (IGF-I) (< -2 skóre standardní odchylky (SDS, standard deviation score)), u kterých může být proveden pouze jeden test. Mezní bod dynamického testu musí být přesně vymezený.

4.2 Dávkování a způsob podání

Diagnózu a terapii tímto léčivým přípravkem mají zahájit a sledovat lékaři s dostatečnými zkušenostmi v diagnostice a léčbě pacientů s GHD.

Dávkování

Somatropin Biopartners by měl být podáván subkutánně v koncentraci 10 mg/ml.

Úvodní dávka

Obecně 2 mg jednou týdně pro všechny pacienty kromě žen, které užívají perorální estrogenní léčbu a které by měly dostávat 3 mg jednou týdně. U starších pacientů nebo u pacientů s nadváhou mohou být nutné nižší dávky.

Pohlaví	Úvodní dávka
Muž	2 mg (6 IU)
Žena (neužívající perorální estrogen)	2 mg (6 IU)
Žena (užívající perorální estrogen)	3 mg (9 IU)

Úprava dávky

Na začátku by měly být u pacientů vyhodnocovány hladiny IGF-I ve 3 až 4týdenních intervalech až do té doby, než je IGF-I SDS v cílovém rozmezí -0,5 až +1,5. Vzorky by měly být odebrány 4 dny po předchozí dávce (Den 4). Mohou být nutné opakované úpravy dávky v závislosti na IGF-I odpovědi pacienta. Podle hladin IGF-I by měly být provedeny následující kroky.

IGF-I SDS	Aktivita podle předchozí dávky	Změna dávky ve stejnou dobu
IGF-I SDS nižší než -1	Zvýšení	+1,5 mg (žena užívající perorální estrogen) +1,0 mg (všichni ostatní pacienti)
IGF-I SDS v rozmezí od -1 do +1 a zvýšení méně než o 1 SDS od výchozího stavu	Zvýšení	+1,5 mg (žena užívající perorální estrogen) +1,0 mg (všichni ostatní pacienti)
IGF-I SDS v rozmezí od -1 do +1 a zvýšení více než o 1 SDS od výchozího stavu	Udržení	Žádné
IGF-I SDS v rozmezí od +1 do +2	Udržení nebo snížení v závislosti na klinickém stavu	Žádné nebo -0,5 mg (všichni pacienti)
IGF-I SDS vyšší než +2	Snížení	-0,5 mg (všichni pacienti)

IGF-I = inzulinu podobný růstový faktor-I, SDS = skóre standardní odchylky.

Konverze z požadované dávky na objem injekce a sílu injekční lahvičky

Dávka somatropinu (mg)	Injekční lahvičky a rozpouštědlo nutné pro přípravu jedné dávky*	Objem injekce (ml)
1	Jedna 2mg injekční lahvička rekonstituovaná v 0,4 ml rozpouštědla	0,1
1,5		0,15
2		0,2

* Jedna injekční lahvička obsahuje přeplněný prášek somatropinu pro umožnění natažení požadovaného množství somatropinu při jeho rekonstituci (viz bod 6.6).

Pro jiné dávky jsou k dispozici injekční lahvičky s 4 nebo 7 mg somatropinu.

Měla by se použít minimální účinná dávka. Cíl léčby by měly být koncentrace IGF-I v rozmezí -0,5 a +1,5 SDS průměru upraveného na věk.

Pro dosažení definovaného léčebného cíle mohou muži potřebovat menší dávky růstového hormonu než ženy. Perorální podávání estrogenu u žen zvyšuje potřebnou dávku. Časem může být, zejména u mužů, zjištěna zvýšená senzitivita na růstový hormon (vyjádřena jako změna IGF-I na dávku růstového hormonu). Přesnost dávky růstového hormonu by se proto měla kontrolovat jednou za 6 měsíců.

Dávkování somatropinu se má snížit v případech přetrvávajícího edému nebo těžké parestézie, aby nedošlo ke vzniku syndromu karpálního tunelu.

Dávku je možné snížit v krocích po 0,5 mg ve stejnou dobu. Pokud příznaky vedoucí ke snížení dávky vymizí, může být dávka podle rozhodnutí lékaře udržena na snížené hladině nebo zvýšena podle schéma úpravy dávky popsaného výše. Pokud se příznak objeví znovu po zvýšení dávky, pak by měla být dávka udržena na předchozí nižší dávce.

Zvláštní populace

Starší lidé

Zkušenosti s léčbou somatropinem u pacientů starších 60 let jsou omezené. U starších pacientů může být nutná nižší úvodní dávka.

Porucha funkce ledvin/jater

K dispozici nejsou žádné informace u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater a není možné poskytnout zvláštní doporučení pro dávkování.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Somatropin Biopartners 2 mg u pediatrické populace v indikaci dlouhodobé léčby poruchy růstu v důsledku nedostatečné sekrece endogenního růstového hormonu. Pro léčbu dětí a dospívajících ve věku od 2 do 18 let by měly být použity injekční lahvičky 10 mg a 20 mg tohoto léčivého přípravku.

Způsob podání

Pacient nebo pečovatel by měli být proškoleni, aby bylo zajištěno, že rozumí postupu podání dávky předtím, než (si) sami budou moci injekci podat.

Somatropin Biopartners se podává cestou subkutánní injekce jednou týdně. Po rekonstituci by měla být injekce podána okamžitě.

Podkožní injekce by měla být vždy podána ve stejnou denní dobu, aby se zvýšila compliance a místo aplikace injekce je nutné měnit, aby nedošlo k lipoatrofii.

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Somatropin se nesmí užívat, je-li prokázáno aktivní nádorové onemocnění. Intrakraniální nádory nesmí být aktivní a před zahájením léčby růstovým hormonem musí být dokončena onkologická léčba. Je-li prokázán růst nádoru, léčba se musí přerušit.
- Léčba somatropinem nesmí být zahajována u pacientů s akutním závažným onemocněním způsobeným komplikacemi po otevřených operacích srdce a břicha, s vícečetnými poraněními při nehodě nebo pacienti s akutním respiračním selháním nebo podobnými stavy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Malignity

Pacienti s předchozími malignitami by měli být pravidelně vyšetřováni pro kontrolu progresu nebo recidivy.

Benigní intrakraniální hypertenze

V případech silné nebo opakující se bolesti hlavy, problémů s viděním, nauzey a/nebo zvracení se doporučuje provést fundoskopické vyšetření k vyloučení edému papily. Pokud se edém papily potvrdí, je třeba zvážit diagnózu benigní intrakraniální hypertenze, a v případě potřeby se má léčba růstovým hormonem přerušit. V současné době neexistuje dostatek poznatků, na základě kterých by bylo možno zavést doporučení pro klinické rozhodování u pacientů poté, co intrakraniální hypertenze ustoupila. Pokud se opětovně zahájí léčba růstovým hormonem, je nutné pečlivě sledovat, zda se neobjeví symptomy intrakraniální hypertenze.

Inzulínová senzitivita

Jelikož lidský růstový hormon (hGH) může vyvolat stav inzulínové rezistence a hyperglykémie, je nutno pacienty léčené somatotropinem sledovat, aby se včas odhalily známky glukózové intolerance. U pacientů s již manifestním diabetem mellitem může být nutná úprava antidiabetické léčby při zahájení léčby somatotropinem. Pacienti s diabetem, intolerancí glukózy nebo dalšími rizikovými faktory diabetu by měli být během léčby somatotropinem pečlivě sledováni.

Funkce štítné žlázy

Růstový hormon zvyšuje extratyroidální konverzi T4 na T3, což může vést ke snížení hladiny T4 v séru a zvýšení koncentrace T3 v séru. U pacientů s centrální subklinickou hypotyreózou se může vyvinout hypotyreóza po zahájení léčby růstovým hormonem. Nedostatečná léčba hypotyreózy může zabránit optimální odpovědi na somatotropin.

U pacientů s hypopituitarismem na substituční léčbě tyroxinem se může vyvinout hyperpituitarismus. U všech pacientů je tudíž třeba pečlivě sledovat funkci štítné žlázy.

Adrenální funkce

Léčba růstovým hormonem může podpořit vývoj adrenální insuficience a potenciálně fatální adrenální krize u pacientů s organickou GHD nebo idiopatickým panhypopituitarismem. Je tudíž zásadní vyhodnotit výchozí a stresové dávky glukokortikoidů, které může být nutné upravit při zahájení léčby růstovým hormonem.

Dospělí s rozvojem GHD v dětství

Mladí dospělí pacienti s uzavřenými epifýzami, kteří byli dříve léčeni jako děti pro deficienci GHD, by měli být znovu vyšetřeni s ohledem na GHD pomocí kritérií pro dospělé pacienty (viz bod 4.1) před zahájením substituční léčby v dávkách doporučených pro dospělé.

Další opatření

Tento léčivý přípravek není indikován k léčbě pacientů s poruchou růstu z důvodu Prader-Williho syndromu, pokud nemají také diagnózu GHD. Byly podány zprávy o spánkové apnoe a náhlém úmrtí po zahájení léčby růstovým hormonem u pacientů s Prader-Williho syndromem, kteří měli jeden nebo více z

následujících rizikových faktorů: těžká obezita, obstrukce horních cest dýchacích nebo spánková apnoe v anamnéze, nebo neidentifikovanou respirační infekci.

Po náhodné intramuskulární injekci se může vyvinout hypoglykémie.

Protilátky

U některých pacientů se mohou vyvinout protilátky proti tomuto léčivému přípravku. Somatropin Biopartners zvýšil tvorbu protilátek asi u 4 % dospělých pacientů. Vazebná kapacita těchto protilátek byla nízká a nesouvisela s žádnými klinickými důsledky.

Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nadměrná terapie glukokortikoidy inhibuje účinek hGH. U pacientů užívajících současně glukokortikoidy by se měla dávka pečlivě upravit.

Růstový hormon zvyšuje extratyroidální konverzi tyroxinu (T4) na trijodtyronin (T3) a může odhalit centrální hypotyreózu. Může být proto nutné zahájit nebo upravit substituční léčbu tyroxinem.

Růstový hormon snižuje konverzi kortizonu na kortizol a může odhalit dříve neobjevený centrální hypoadrenalismus nebo způsobit, že nízké dávky substituční léčby glukokortikoidem budou neúčinné. U žen perorálně užívajících estrogény, může být pro dosažení léčebného cíle potřebná vyšší dávka somatropinu, viz bod 4.2.

Pacienti užívající inzulin k léčbě diabetu mellitu mají být během léčby somatropinem pečlivě sledováni. Protože hGH může indukovat inzulínovou rezistenci, může být nutná úprava dávky inzulínu.

Podávání somatropinu může zvyšovat clearance látek, o kterých je známo, že jsou metabolizované pomocí izoenzymů cytochromu P450. Může se zvýšit clearance látek metabolizovaných pomocí cytochromu P450 3A4 (např. pohlavní steroidy, kortikosteroidy, antikonvulziva a cyklosporin), což může mít za následek nižší plazmatické hladiny těchto látek. Klinický význam tohoto jevu není znám.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Podávání přípravku Somatropin Biopartners se u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Těhotenství

Údaje o podávání tohoto léčivého přípravku těhotným ženám nejsou k dispozici. Velmi omezené údaje o expozici dalším přípravkům obsahujícím somatropin v časném těhotenství neukázaly nežádoucí výsledek těhotenství. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3).

Během normálního těhotenství hladiny hypofyzárního růstového hormonu výrazně klesly po 20 týdnech gestace a byly do 30 týdnů téměř kompletně nahrazeny placentárním růstovým hormonem. Z toho pohledu není pravděpodobné, že by pokračující substituční léčba somatropinem byla nutná u žen s deficitem růstového hormonu ve třetím trimestru těhotenství. Podávání přípravku Somatropin Biopartners v těhotenství se nedoporučuje.

Kojení

U kojících žen nebyly provedeny žádné klinické studie s přípravkem Somatropin Biopartners. Není známo, zda se somatropin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka, avšak absorpce intaktního proteinu z gastrointestinálního traktu kojence není pravděpodobná. Při podávání tohoto léčivého přípravku kojícím ženám je nutná opatrnost.

Fertilita

Studie na zvířatech s jinými přípravky obsahujícími somatropin prokázaly nežádoucí účinky, ale dostupné neklinické údaje nejsou považovány za dostatečné pro potvrzení závěrů pro použití u člověka (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Somatropin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Klinické studie zahrnovaly přibližně 530 pacientů léčených přípravkem Somatropin Biopartners. Pokud se nežádoucí účinky vyskytly, byly přechodné a jejich závažnost byla obecně mírná až středně závažná. Bezpečnostní profil přípravku Somatropin Biopartners obecně odpovídá dobře známému bezpečnostnímu profilu přípravků obsahujících růstový hormon podávaných denně. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly reakce v místě aplikace injekce, periferní edém, bolest hlavy, myalgie, artralgie, parestézie, hypotyreóza a snížení hladiny volného tyroxinu.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány při léčbě přípravkem Somatropin Biopartners v 6měsíční kontrolované klinické studii u 151 dospělých pacientů s GHD s rozvojem v dospělosti nebo v dětství a v 6měsíčním prodloužení studie. Další zprávy na základě publikovaných informací pro denní léčbu růstovým hormonem jsou označeny hvězdičkami.

Frekvence níže uvedených nežádoucích účinků je definována dle následujících kritérií: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

Infekce a infestace

Časté: Herpes simplex

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Časté: progresse nádoru (1 případ progresse nádoru u ženy s anamnézou neurofibromatózy a radiační léčby), akrochordon, kraniofaryngeom

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: snížený nebo zvýšený počet bílých krvinek, zvýšení hladiny glykosylovaného hemoglobinu, snížení hladiny hemoglobinu

Poruchy imunitního systému

Časté: tvorba protilátek proti růstovému hormonu

Endokrinní poruchy

Časté: adrenální insuficience, snížení hladiny volného tyroxinu, snížení volného trijodtyroninu, zvýšení hladiny TSH v krvi, hypotyreóza*

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: mírná hyperglykémie*

Časté: Porucha glykémie nalačno, hyperlipidémie, zvýšení hladiny inzulínu v krvi, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi, snížení hladiny sodíku v krvi, zvýšení hladiny triglyceridů v krvi, zvýšení hladiny glukózy v krvi, zvýšení nebo snížení hladiny HDL, zvýšení hladiny LDL

Není známo: inzulinová rezistence*

Psychiatrické poruchy

Časté: nespavost

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy

Časté: parestézie, hypestézie, syndrom karpálního tunelu, závratě, somnolence

Vzácné: benigní intrakraniální hypertenze*

Poruchy oka

Časté: konjunktivitida, snížení zrakové ostrosti

Poruchy ucha a labyrintu

Časté: vertigo

Srdeční poruchy

Časté: tachykardie, abnormální/nepravidelná srdeční frekvence

Cévní poruchy

Časté: hypertenze, zvýšení krevního tlaku

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: epistaxe

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: hyperbilirubinémie, cholecystitida, abnormality jaterních testů

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: otok obličeje, akné, alergická dermatitida, hyperhidróza, kopřivka, vyrážka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: bolest zad, bolest končetin, artralgie, bolest ramena, muskuloskeletální ztuhlost, bolest kostí, svalová slabost, pocit těžkosti, zánět šlach, otok kloubů, artritida, muskuloskeletální bolest, myalgie*

Poruchy ledvin a močových cest

Časté: hematurie, zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi, zvýšení hladiny kreatininu v krvi

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: bolest bradavky

Méně časté: gynekomastie*

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: periferní edém, edém (lokální a generalizovaný)*

Časté: únava, bolest, astenie, otok obličeje, lokální otok, edém, žízeň, malátnost, bolest na hrudi, zvýšení tělesné hmotnosti, bolest v místě aplikace injekce

Vyšetření

Časté: zvýšení hladiny fosforu v krvi, zvýšení nebo snížení hladiny IGF

Popis vybraných nežádoucích účinků

Imunogenicitá

U některých pacientů se mohou vyvinout protilátky proti rhGH. Somatropin Biopartners zvýšil tvorbu protilátek asi u 4 % dospělých pacientů. Vazebná kapacita těchto protilátek byla nízká a nespojila se žádnými klinickými důsledky.

S ohledem na protilátky proti proteinům hostitelských buněk byly u některých pacientů léčených tímto léčivým přípravkem zjištěny nižší titry protilátek proti proteinům *S. cerevisiae*, které byly podobné hladinám u normální neléčené populace. Tvorba těchto protilátek s nízkou vazebnou kapacitou není pravděpodobně klinicky významná.

Malignity/nádory

Byly hlášeny případy recidiv maligních a benigních nádorů, nově vzniklých a sekundárních novotvarů v časové souvislosti s léčbou somatropinem.

Pediatrická populace

S výjimkou reakcí v místě aplikace injekce a tvorby protilátek proti rhGH, které byly hlášeny častěji u dětí než u dospělých, je bezpečnostní profil přípravku Somatropin Biopartners podobný u dětí a dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Akutní předávkování může zpočátku vést k hypoglykémii a následně k hyperglykémii. V důsledku prodlouženého uvolňování tohoto léčivého přípravku je možné očekávat maximální hladiny růstového hormonu asi 15 hodin po aplikaci injekce, viz bod 5.2. Dlouhodobé předávkování by mohlo způsobit známky a symptomy akromegalie, shodné se známými účinky nadbytku hGH.

Léčba je symptomatická a podpůrná. Pro předávkování somatropinem není k dispozici antidotum. Po předávkování se doporučuje sledovat funkci štítné žlázy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypofyzární a hypotalamické hormony a analogy. Somatropin a agonisté somatropinu, ATC kód: H01AC01

Somatropin v tomto léčivém přípravku je polypeptidový hormon vyrobený technologií rekombinace DNA. Skládá se ze 191 aminokyselin s molekulární hmotností 22 125 daltonů. Sekvence aminokyselin v léčivé látce je identická s aminokyselinovou sekvencí hGH hypofyzárního původu. Somatropin je syntetizován v buňkách kvasinky (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mechanismus účinku

Biologické účinky somatropinu jsou ekvivalentní s účinky hGH hypofyzárního původu

Somatropin podporuje proteosyntézu bílkovin v buňce a retenci dusíku. Nejvýznamnějším účinkem somatropinu je, že stimuluje růstové ploténky dlouhých kostí.

Farmakodynamické účinky

Somatropin stimuluje metabolismus lipidů; zvyšuje hladinu mastných kyselin a lipoproteinových cholesterolů s vysokou hustotou (HDL) v plazmě a snižuje hladinu celkového cholesterolu v plazmě.

Terapie somatropinem má příznivý účinek na stavbu těla u pacientů s GHD, u kterých redukuje tělesné zásoby tuků a zvyšuje hmotnost svalové části. Dlouhodobá léčba pacientů s nedostatkem růstového hormonu zvyšuje denzitu kostí.

Somatropin může vyvolat inzulínovou rezistenci. Velké dávky somatropinu mohou zhoršovat glukózovou toleranci.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost u dospělých s nedostatkem růstového hormonu byla vyhodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, paralelní studii fáze III. Tato pivotní studie fáze III zařadila 151 dospělých pacientů s deficiencí růstového hormonu s rozvojem v dospělosti nebo v dětství a trvala 6 měsíců. Po 6měsíční léčbě přípravkem Somatropin Biopartners došlo k statisticky vysoce významnému a klinicky významnému snížení tukové hmoty o 1,6 kg ve skupině léčené přípravkem Somatropin Biopartners ve srovnání s placebem. Podobné zlepšení bylo pozorováno u sekundárních cílových ukazatelů účinnosti a to zvýšení čisté svalové hmoty, IGF-I v séru a IGF-I SDS. Účinky byly udržovány během 6měsíční fáze sledování.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po opakovaném týdenním podkožním podání průměrné dávky 4,4 mg somatropinu s prodlouženým účinkem u dospělých s GHD byly hodnoty $C_{\max}$ a $t_{\max}$ hGH v plasmě přibližně 4,5 ng/ml a 15 h, v uvedeném pořadí. Zdánlivý terminální biologický poločas byl asi 16,8 hodiny u dospělých, což pravděpodobně odráží pomalou absorpci z místa aplikace injekce.

$t_{\max}$ se objevila později a eliminační poločas byl delší po podání přípravku Somatropin Biopartners než u předchozího podání přípravků s okamžitým uvolňováním jednou denně stejným pacientům, což odráží pomalejší a prodloužené uvolňování hGH z místa aplikace injekce přípravku Somatropin Biopartners.

Distribuce

Po vícečetném dávkování tohoto léčivého přípravku nebyla pozorována žádná akumulace hGH.

Biotransformace/eliminace

Metabolismus hGH zahrnuje klasický katabolismus proteinu v játrech a ledvinách.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické farmakokinetické a farmakodynamické studie u psů a mláďat opic prokázaly, že Somatropin Biopartners uvolňoval rekombinantní hGH postupně a zvyšoval hladinu IGF-I v séru během prodlouženého období 5-6 dnů.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie se zvířaty s tímto léčivým přípravkem nejsou dostatečné k vyhodnocení potenciálu reprodukční toxicity. Studie reprodukční toxicity provedené s dalšími somatropinovými léčivými přípravky neprokázaly zvýšené riziko nežádoucích účinků na embryo nebo plod. Dávky přesahující terapeutické dávky u člověka prokázaly nežádoucí účinky na reprodukční funkci u samců a samic potkanů a u psů, což je dáno pravděpodobně narušením hormonální regulace. U králíků a opic nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky.

Dlouhodobé studie kancerogenity se s přípravkem Somatropin Biopartners neprováděly. Neexistují žádné specifické studie lokální tolerance u zvířat po podání subkutánní injekce přípravku Somatropin Biopartners, ale dostupná data ze studií opakované toxicity ukazují na tvorbu otoku a zánětlivého infiltrátu v místě vpichu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Natrium-hyaluronát

Vaječné fosfolipidy

Dihydrogenfosforečnan sodný

Hydrogenfosforečnan sodný

Rozpouštědlo:

Střední nasycené triacylglyceroly

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rekonstituci: Z mikrobiologického hlediska musí být tento přípravek použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek: Injekční lahvička (sklo typ I) uzavřená pryžovou zátkou (butyl) a žlutým flip-off víčkem (hliník a plast).

Rozpouštědlo: Injekční lahvička (sklo typ I) uzavřená pryžovou zátkou (butyl) a flip-off víčkem (hliník a plast).

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 2 mg somatropinu; jedna injekční lahvička s rozpouštědlem obsahuje 1,5 ml tekutiny.

Velikost balení 4 injekční lahvičky s práškem a 4 injekční lahvičky s rozpouštědlem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituce

Přípravek Somatropin Biopartners 2 mg by měl být rekonstituován s 0,4 ml rozpouštědla.

Suspenze by měla být homogenní a bílá.

Injekční lahvička obsahuje přeplněný somatropin ve formě prášku, aby bylo možné natáhnout až 2 mg (0,2 ml suspenze) somatropinu při rekonstituci.

Jedna injekční lahvička je pouze na jedno použití.

Rekonstituce a ředění se provádí pomocí aseptických technik pro zajištění sterility připravené suspenze. Injekční lahvička s rozpouštědlem se zahřeje na pokojovou teplotu a injekční lahvičku s práškem je třeba poklepat a protřepat pro zajištění volného pohybu prášku. Po odstranění ochranných víček z horní části obou injekčních lahviček se očistí pryžové zátky pomocí tamponu namočeného v alkoholu. Pro natažení rozpouštědla z injekční lahvičky s rozpouštědlem se použije injekční stříkačka se stupnicí po 1 ml s jehlou 19G nebo větší. Injekční stříkačku je třeba naplnit takovým objemem vzduchu, který odpovídá požadovanému objemu rozpouštědla na injekci a vzduchem aplikovaným v injekci do injekční lahvičky s rozpouštědlem pro usnadnění natažení rozpouštědla. Injekční lahvička i se zavedeným hrotem jehly injekční stříkačky do rozpouštědla se obrátí dnem vzhůru. Pro odstranění malých bublin vzduchu jemně na injekční stříkačku poklepejte. Jemně tlačte na píst a vytlačte všechny vzduchové bubliny z injekční stříkačky a jehly. Injekční stříkačku naplňte správným objemem rozpouštědla pro injekci, jak je uvedeno výše a následně jehlu injekční stříkačky z injekční lahvičky vytáhněte. Žádné zbývající rozpouštědlo by nemělo být použito pro druhou přípravu.

Držte jehlu proti vnitřní stěně injekční lahvičky a celý obsah injekční stříkačky injikujte do injekční lahvičky s práškem. Aniž byste se dotkli pryžové zátky, důkladně s injekční lahvičkou zakružte, dokud se obsah úplně nerozpustí. To obvykle trvá přibližně 60 sekund, ale může to trvat až 90 sekund. Kroužení zastavte pouze tehdy, jakmile se zdá být suspenze homogenní, bílá a až se veškerý prášek na dně rozpustí. Po rekonstituci by měl být léčivý přípravek ihned použitý předtím, než se suspenze usadí. Pokud není použit ihned, musí se suspenze znovu rekonstituovat kroužením těsně před aplikací injekce. Příslušný objem se natáhne do sterilní injekční stříkačky pomocí sterilní jehly 26G: Injekční lahvička i se zavedenou injekční stříkačkou s hrotem jehly ponořeným do suspenze se obrátí dnem vzhůru a pak se suspenze

pomalu natáhne. Pro odstranění malých bublin vzduchu jemně na injekční stříkačku poklepejte. Prášek by se měl homogenně suspendovat v injekčním vehikulu před jeho podáním. Injekční stříkačku držte ve vzpřímené poloze a jemně zatlačte na píst, dokud se neobjeví malá kapka suspenze na konci jehly. Místo aplikace injekce se očistí pomocí tamponu namočeného v alkoholu a suspenze se aplikuje v injekci po dobu 5 sekund.

Podrobné informace o způsobu podávání tohoto léčivého přípravku jsou uvedeny v části 3 příbalové informace.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Německo
Tel. +49 (0) 7121 948 7756
Fax. +49 (0) 7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/849/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 05. srpen 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Somatropin Biopartners 4 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje somatropinum* 4 mg (odpovídá 12 IU).

0,4 ml rekonstituované suspenze obsahuje 4 mg somatropinum (10 mg/ml).

*vytvořený v buňkách *Saccharomyces cerevisiae* technologií rekombinace DNA

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem.

Bílý nebo téměř bílý prášek. Rozpouštědlo je čirá, olejovitá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Somatropin Biopartners je indikován jako substituční léčba endogenním růstovým hormonem u dospělých s deficitem růstového hormonu (GHD, growth hormone deficiency), která se rozvinula v dětství nebo v dospělosti.

Rozvoj deficience v dospělosti: Pacienti s GHD v dospělosti jsou definováni jako pacienti s hypotalamicko-hypofyzárním onemocněním a diagnostikovanou deficiencí nejméně jednoho dalšího hypofyzárního hormonu, s výjimkou prolaktinu. Tito pacienti by se měli podrobit jednorázovému dynamickému testu za účelem diagnostikování nebo vyloučení GHD.

Rozvoj deficience v dětství: U pacientů s izolovanou GHD, která se rozvinula v dětství (bez prokázaného hypotalamicko-hypofyzárního onemocnění nebo kranální ozařování), se doporučuje provést dva dynamické testy, s výjimkou pacientů s nízkou koncentrací inzulínu podobného růstového faktoru-I (IGF-I) (< -2 skóre standardní odchylky (SDS, standard deviation score)), u kterých může být proveden pouze jeden test. Mezní bod dynamického testu musí být přesně vymezený.

4.2 Dávkování a způsob podání

Diagnózu a terapii tímto léčivým přípravkem mají zahájit a sledovat lékaři s dostatečnými zkušenostmi v diagnostice a léčbě pacientů s GHD.

Dávkování

Somatropin Biopartners by měl být podáván subkutánně v koncentraci 10 mg/ml.

Úvodní dávka

Obecně 2 mg jednou týdně pro všechny pacienty kromě žen, které užívají perorální estrogenní léčbu a které by měly dostávat 3 mg jednou týdně. U starších pacientů nebo u pacientů s nadváhou mohou být nutné nižší dávky.

Pohlaví	Úvodní dávka
Muž	2 mg (6 IU)
Žena (neužívající perorální estrogen)	2 mg (6 IU)
Žena (užívající perorální estrogen)	3 mg (9 IU)

Úprava dávky

Na začátku by měly být u pacientů vyhodnocovány hladiny IGF-I ve 3 až 4týdenních intervalech až do té doby, než je IGF-I SDS v cílovém rozmezí -0,5 až +1,5. Vzorby by měly být odebrány 4 dny po předchozí dávce (Den 4). Mohou být nutné opakované úpravy dávky v závislosti na IGF-I odpovědi pacienta. Podle hladin IGF-I by měly být provedeny následující kroky.

IGF-I SDS	Aktivita podle předchozí dávky	Změna dávky ve stejnou dobu
IGF-I SDS nižší než -1	Zvýšení	+1,5 mg (žena užívající perorální estrogen) +1,0 mg (všichni ostatní pacienti)
IGF-I SDS v rozmezí od -1 do +1 a zvýšení méně než o 1 SDS od výchozího stavu	Zvýšení	+1,5 mg (žena užívající perorální estrogen) +1,0 mg (všichni ostatní pacienti)
IGF-I SDS v rozmezí od -1 do +1 a zvýšení více než o 1 SDS od výchozího stavu	Udržení	Žádné
IGF-I SDS v rozmezí od +1 do +2	Udržení nebo snížení v závislosti na klinickém stavu	Žádné nebo -0,5 mg (všichni pacienti)
IGF-I SDS vyšší než +2	Snížení	-0,5 mg (všichni pacienti)

IGF-I = inzulinu podobný růstový faktor-I, SDS = skóre standardní odchylky.

Konverze z požadované dávky na objem injekce a sílu injekční lahvičky

Dávka somatropinu (mg)	Injekční lahvičky a rozpouštědlo nutné pro přípravu jedné dávky*	Objem injekce (ml)
2,5	Jedna 4mg injekční lahvička rekonstituovaná v 0,6 ml rozpouštědla	0,25
3		0,3
3,5		0,35
4		0,4

* Jedna injekční lahvička obsahuje přeplněný prášek somatropinu pro umožnění natažení požadovaného množství somatropinu při jeho rekonstituci (viz bod 6.6).

Pro jiné dávky jsou k dispozici injekční lahvičky s 2 nebo 7 mg somatropinu.

Měla by se použít minimální účinná dávka. Cíl léčby by měly být koncentrace IGF-I v rozmezí -0,5 a +1,5 SDS průměru upraveného na věk.

Pro dosažení definovaného léčebného cíle mohou muži potřebovat menší dávky růstového hormonu než ženy. Perorální podávání estrogenu u žen zvyšuje potřebnou dávku. Časem může být, zejména u mužů, zjištěna zvýšená senzitivita na růstový hormon (vyjádřena jako změna IGF-I na dávku růstového hormonu). Přesnost dávky růstového hormonu by se proto měla kontrolovat jednou za 6 měsíců.

Dávkování somatotropinu se má snížit v případech přetrvávajícího edému nebo těžké parestézie, aby nedošlo ke vzniku syndromu karpálního tunelu.

Dávku je možné snížit v krocích po 0,5 mg ve stejnou dobu. Pokud příznaky vedoucí ke snížení dávky vymizí, může být dávka podle rozhodnutí lékaře udržena na snížené hladině nebo zvýšena podle schéma úpravy dávky popsaného výše. Pokud se příznak objeví znovu po zvýšení dávky, pak by měla být dávka udržena na předchozí nižší dávce.

Zvláštní populace

Starší lidé

Zkušenosti s léčbou somatotropinem u pacientů starších 60 let jsou omezené. U starších pacientů může být nutná nižší úvodní dávka.

Porucha funkce ledvin/jater

K dispozici nejsou žádné informace u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater a není možné poskytnout zvláštní doporučení pro dávkování.

Pediatrická populace

Neexistuje relevantní použití přípravku Somatropin Biopartners 4 mg u pediatrické populace v indikaci dlouhodobé léčby poruchy růstu v důsledku nedostatečné sekrece endogenního růstového hormonu. Pro léčbu dětí a dospívajících ve věku od 2 do 18 let by měly být použity injekční lahvičky 10 mg a 20 mg tohoto léčivého přípravku.

Způsob podání

Pacient nebo pečovatel by měli být proškoleni, aby bylo zajištěno, že rozumí postupu podání dávky předtím, než (si) sami budou moci injekci podat.

Somatropin Biopartners se podává cestou subkutánní injekce jednou týdně. Po rekonstituci by měla být injekce podána okamžitě.

Podkožní injekce by měla být vždy podána ve stejnou denní dobu, aby se zvýšila compliance a místo aplikace injekce je nutné měnit, aby nedošlo k lipoatrofii.

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Somatropin se nesmí užívat, je-li prokázáno aktivní nádorové onemocnění. Intrakraniální nádory nesmí být aktivní a před zahájením léčby růstovým hormonem musí být dokončena onkologická léčba. Je-li prokázán růst nádoru, léčba se musí přerušit.

- Léčba somatropinem nesmí být zahajována u pacientů s akutním závažným onemocněním způsobeným komplikacemi po otevřených operacích srdce a břicha, s vícečetnými poraněními při nehodě nebo pacienti s akutním respiračním selháním nebo podobnými stavy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Malignity

Pacienti s předchozími malignitami by měli být pravidelně vyšetřováni pro kontrolu progresu nebo recidivy.

Benigní intrakraniální hypertenze

V případech silné nebo opakující se bolesti hlavy, problémů s viděním, nauzey a/nebo zvracení se doporučuje provést funduskopické vyšetření k vyloučení edému papily. Pokud se edém papily potvrdí, je třeba zvážit diagnózu benigní intrakraniální hypertenze, a v případě potřeby se má léčba růstovým hormonem přerušit. V současné době neexistuje dostatek poznatků, na základě kterých by bylo možno zavést doporučení pro klinické rozhodování u pacientů poté, co intrakraniální hypertenze ustoupila. Pokud se opětovně zahájí léčba růstovým hormonem, je nutné pečlivě sledovat, zda se neobjeví symptomy intrakraniální hypertenze.

Inzulínová senzitivita

Jelikož lidský růstový hormon (hGH) může vyvolat stav inzulínové rezistence a hyperglykémie, je nutno pacienty léčené somatropinem sledovat, aby se včas odhalily známky glukózové intolerance. U pacientů s již manifestním diabetem mellitem může být nutná úprava antidiabetické léčby při zahájení léčby somatropinem. Pacienti s diabetem, intolerancí glukózy nebo dalšími rizikovými faktory diabetu by měli být během léčby somatropinem pečlivě sledováni.

Funkce štítné žlázy

Růstový hormon zvyšuje extratyroidální konverzi T4 na T3, což může vést ke snížení hladiny T4 v séru a zvýšení koncentrace T3 v séru. U pacientů s centrální subklinickou hypotyreózou se může vyvinout hypotyreóza po zahájení léčby růstovým hormonem. Nedostatečná léčba hypotyreózy může zabránit optimální odpovědi na somatropin. U pacientů s hypopituitarismem na substituční léčbě tyroxinem se může vyvinout hyperpituitarismus. U všech pacientů je tudíž třeba pečlivě sledovat funkci štítné žlázy.

Adrenální funkce

Léčba růstovým hormonem může podpořit vývoj adrenální insuficience a potenciálně fatální adrenální krize u pacientů s organickou GHD nebo idiopatickým panhypopituitarismem. Je tudíž zásadní vyhodnotit výchozí a stresové dávky glukokortikoidů, které může být nutné upravit při zahájení léčby růstovým hormonem.

Dospělí s rozvojem GHD v dětství

Mladí dospělí pacienti s uzavřenými epifýzami, kteří byli dříve léčeni jako děti pro deficienci GHD, by měli být znovu vyšetřeni s ohledem na GHD pomocí kritérií pro dospělé pacienty (viz bod 4.1) před zahájením substituční léčby v dávkách doporučených pro dospělé.

Další opatření

Tento léčivý přípravek není indikován k léčbě pacientů s poruchou růstu z důvodu Prader-Williho syndromu, pokud nemají také diagnózu GHD. Byly podány zprávy o spánkové apnoe a náhlém úmrtí po zahájení léčby růstovým hormonem u pacientů s Prader-Williho syndromem, kteří měli jeden nebo více z následujících rizikových faktorů: těžká obezita, obstrukce horních cest dýchacích nebo spánková apnoe v anamnéze, nebo neidentifikovanou respirační infekci.

Po náhodné intramuskulární injekci se může vyvinout hypoglykémie.

Protilátky

U některých pacientů se mohou vyvinout protilátky proti tomuto léčivému přípravku. Somatropin Biopartners zvýšil tvorbu protilátek asi u 4 % dospělých pacientů. Vazebná kapacita těchto protilátek byla nízká a nesouvisela s žádnými klinickými důsledky.

Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nadměrná terapie glukokortikoidy inhibuje účinek hGH. U pacientů užívajících současně glukokortikoidy by se měla dávka pečlivě upravit.

Růstový hormon zvyšuje extratyroidální konverzi tyroxinu (T4) na trijodtyronin (T3) a může odhalit centrální hypotyreózu. Může být proto nutné zahájit nebo upravit substituční léčbu tyroxinem.

Růstový hormon snižuje konverzi kortizonu na kortizol a může odhalit dříve neobjevený centrální hypoadrenalismus nebo způsobit, že nízké dávky substituční léčby glukokortikoidem budou neúčinné. U žen perorálně užívajících estrogenery, může být pro dosažení léčebného cíle potřebná vyšší dávka somatropinu, viz bod 4.2.

Pacienti užívající inzulin k léčbě diabetu mellitu mají být během léčby somatropinem pečlivě sledováni. Protože hGH může indukovat inzulínovou rezistenci, může být nutná úprava dávky inzulínu.

Podávání somatropinu může zvyšovat clearance látek, o kterých je známo, že jsou metabolizované pomocí izoenzymů cytochromu P450. Může se zvýšit clearance látek metabolizovaných pomocí cytochromu P450 3A4 (např. pohlavní steroidy, kortikosteroidy, antikonvulziva a cyklosporin), což může mít za následek nižší plazmatické hladiny těchto látek. Klinický význam tohoto jevu není znám.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Podávání přípravku Somatropin Biopartners se u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Těhotenství

Údaje o podávání tohoto léčivého přípravku těhotným ženám nejsou k dispozici. Velmi omezené údaje o expozici dalším přípravkům obsahujícím somatropin v časném těhotenství neukázaly nežádoucí výsledek těhotenství. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3).

Během normálního těhotenství hladiny hypofyzárního růstového hormonu výrazně klesly po 20 týdnech gestace a byly do 30 týdnů téměř kompletně nahrazeny placentárním růstovým hormonem. Z toho pohledu není pravděpodobné, že by pokračující substituční léčba somatotropinem byla nutná u žen s deficitem růstového hormonu ve třetím trimestru těhotenství. Podávání přípravku Somatropin Biopartners v těhotenství se nedoporučuje.

Kojení

U kojících žen nebyly provedeny žádné klinické studie s přípravkem Somatropin Biopartners. Není známo, zda se somatotropin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka, avšak absorpce intaktního proteinu z gastrointestinálního traktu kojence není pravděpodobná. Při podávání tohoto léčivého přípravku kojícím ženám je nutná opatrnost.

Fertilita

Studie na zvířatech s jinými přípravky obsahujícími somatotropin prokázaly nežádoucí účinky, ale dostupné neklinické údaje nejsou považovány za dostatečné pro potvrzení závěrů pro použití u člověka (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Somatropin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Klinické studie zahrnovaly přibližně 530 pacientů léčených přípravkem Somatropin Biopartners. Pokud se nežádoucí účinky vyskytly, byly přechodné a jejich závažnost byla obecně mírná až středně závažná. Bezpečnostní profil přípravku Somatropin Biopartners obecně odpovídá dobře známému bezpečnostnímu profilu přípravků obsahujících růstový hormon podávaných denně. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly reakce v místě aplikace injekce, periferní edém, bolest hlavy, myalgie, artralgie, parestézie, hypotyreóza a snížení hladiny volného tyroxinu.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány při léčbě přípravkem Somatropin Biopartners v 6měsíční kontrolované klinické studii u 151 dospělých pacientů s GHD s rozvojem v dospělosti nebo v dětství a v 6měsíčním prodloužení studie. Další zprávy na základě publikovaných informací pro denní léčbu růstovým hormonem jsou označeny hvězdičkami.

Frekvence níže uvedených nežádoucích účinků je definována dle následujících kritérií: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

Infekce a infestace

Časté: Herpes simplex

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Časté: progresse nádoru (1 případ progresse nádoru u ženy s anamnézou neurofibromatózy a radiační léčby), akrochordon, kraniofaryngeom

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: snížený nebo zvýšený počet bílých krvinek, zvýšení hladiny glykosylovaného hemoglobinu, snížení hladiny hemoglobinu

Poruchy imunitního systému

Časté: tvorba protilátek proti růstovému hormonu

Endokrinní poruchy

Časté: adrenální insuficience, snížení hladiny volného tyroxinu, snížení volného trijodtyroninu, zvýšení hladiny TSH v krvi, hypotyreóza*

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: mírná hyperglykémie*

Časté: Porucha glykémie nalačno, hyperlipidémie, zvýšení hladiny inzulínu v krvi, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi, snížení hladiny sodíku v krvi, zvýšení hladiny triglyceridů v krvi, zvýšení hladiny glukózy v krvi, zvýšení nebo snížení hladiny HDL, zvýšení hladiny LDL

Není známo: inzulinová rezistence*

Psychiatrické poruchy

Časté: nespavost

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy

Časté: parestézie, hypestézie, syndrom karpálního tunelu, závratě, somnolence

Vzácné: benigní intrakraniální hypertenze*

Poruchy oka

Časté: konjunktivitida, snížení zrakové ostrosti

Poruchy ucha a labyrintu

Časté: vertigo

Srdeční poruchy

Časté: tachykardie, abnormální/nepravidelná srdeční frekvence

Cévní poruchy

Časté: hypertenze, zvýšení krevního tlaku

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: epistaxe

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: hyperbilirubinémie, cholecystitida, abnormality jaterních testů

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: otok obličeje, akné, alergická dermatitida, hyperhidróza, kopřivka, vyrážka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: bolest zad, bolest končetin, artralgie, bolest ramena, muskuloskeletální ztuhlost, bolest kostí, svalová slabost, pocit těžkosti, zánět šlach, otok kloubů, artritida, muskuloskeletální bolest, myalgie*

Poruchy ledvin a močových cest

Časté: hematurie, zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi, zvýšení hladiny kreatininu v krvi

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: bolest bradavky

Méně časté: gynekomastie*

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: periferní edém, edém (lokální a generalizovaný)*

Časté: únava, bolest, astenie, otok obličeje, lokální otok, edém, žízeň, malátnost, bolest na hrudi, zvýšení tělesné hmotnosti, bolest v místě aplikace injekce

Vyšetření

Časté: zvýšení hladiny fosforu v krvi, zvýšení nebo snížení hladiny IGF

Popis vybraných nežádoucích účinků

Imunogenicitá

U některých pacientů se mohou vyvinout protilátky proti rhGH. Somatropin Biopartners zvýšil tvorbu protilátek asi u 4 % dospělých pacientů. Vazebná kapacita těchto protilátek byla nízká a nesouvisela s žádnými klinickými důsledky.

S ohledem na protilátky proti proteinům hostitelských buněk byly u některých pacientů léčených tímto léčivým přípravkem zjištěny nižší titry protilátek proti proteinům *S. cerevisiae*, které byly podobné hladinám u normální neléčené populace. Tvorba těchto protilátek s nízkou vazebnou kapacitou není pravděpodobně klinicky významná.

Malignity/nádory

Byly hlášeny případy recidiv maligních a benigních nádorů, nově vzniklých a sekundárních novotvarů v časové souvislosti s léčbou somatropinem.

Pediatrická populace

S výjimkou reakcí v místě aplikace injekce a tvorby protilátek proti rhGH, které byly hlášeny častěji u dětí než u dospělých, je bezpečnostní profil přípravku Somatropin Biopartners podobný u dětí a dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Akutní předávkování může zpočátku vést k hypoglykémii a následně k hyperglykémii. V důsledku prodlouženého uvolňování tohoto léčivého přípravku je možné očekávat maximální hladiny růstového hormonu asi 15 hodin po aplikaci injekce, viz bod 5.2. Dlouhodobé předávkování by mohlo způsobit známky a symptomy akromegalie, shodné se známými účinky nadbytku hGH.

Léčba je symptomatická a podpůrná. Pro předávkování somatropinem není k dispozici antidotum. Po předávkování se doporučuje sledovat funkci štítné žlázy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypofyzární a hypotalamické hormony a analogy. Somatropin a agonisté somatropinu, ATC kód: H01AC01

Somatropin v tomto léčivém přípravku je polypeptidový hormon vyrobený technologií rekombinace DNA. Skládá se ze 191 aminokyselin s molekulární hmotností 22 125 daltonů. Sekvence aminokyselin v léčivé látce je identická s aminokyselinovou sekvencí hGH hypofyzárního původu. Somatropin je syntetizován v buňkách kvasinky (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mechanismus účinku

Biologické účinky somatropinu jsou ekvivalentní s účinky hGH hypofyzárního původu.

Somatropin podporuje proteosyntézu bílkovin v buňce a retenci dusíku. Nejvýznamnějším účinkem somatropinu je, že stimuluje růstové ploténky dlouhých kostí.

Farmakodynamické účinky

Somatropin stimuluje metabolismus lipidů; zvyšuje hladinu mastných kyselin a lipoproteinových cholesterolů s vysokou hustotou (HDL) v plazmě a snižuje hladinu celkového cholesterolu v plazmě.

Terapie somatropinem má příznivý účinek na stavbu těla u pacientů s GHD, u kterých redukuje tělesné zásoby tuků a zvyšuje hmotnost svalové části. Dlouhodobá léčba pacientů s nedostatkem růstového hormonu zvyšuje denzitu kostí.

Somatropin může vyvolat inzulínovou rezistenci. Velké dávky somatropinu mohou zhoršovat glukózovou toleranci.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost u dospělých s nedostatkem růstového hormonu byla vyhodnocena v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, paralelní studii fáze III. Tato pivotní studie fáze III zařadila 151 dospělých pacientů s deficiencí růstového hormonu s rozvojem v dospělosti nebo v dětství a trvala 6 měsíců. Po 6měsíční léčbě přípravkem Somatropin Biopartners došlo k statisticky vysoce významnému a klinicky významnému snížení tukové hmoty o 1,6 kg ve skupině léčené přípravkem Somatropin Biopartners ve srovnání s placebem. Podobné zlepšení bylo pozorováno u sekundárních cílových ukazatelů účinnosti a to zvýšení čisté svalové hmoty, IGF-I v séru a IGF-I SDS. Účinky byly udržovány během 6měsíční fáze sledování.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po opakovaném týdenním podkožním podání průměrné dávky 4,4 mg somatropinu s prodlouženým účinkem u dospělých s GHD byly hodnoty $C_{\max}$ a $t_{\max}$ hGH v plasmě přibližně 4,5 ng/ml a 15 h, v uvedeném pořadí. Zdánlivý terminální biologický poločas byl asi 16,8 hodiny u dospělých, což pravděpodobně odráží pomalou absorpci z místa aplikace injekce.

$t_{\max}$ se objevila později a eliminační poločas byl delší po podání přípravku Somatropin Biopartners než u předchozího podání přípravků s okamžitým uvolňováním jednou denně stejným pacientům, což odráží pomalejší a prodloužené uvolňování hGH z místa aplikace injekce přípravku Somatropin Biopartners.

Distribuce

Po vícečetném dávkování tohoto léčivého přípravku nebyla pozorována žádná akumulace hGH.

Biotransformace/eliminace

Metabolismus hGH zahrnuje klasický katabolismus proteinu v játrech a ledvinách.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické farmakokinetické a farmakodynamické studie u psů a mláďat opic prokázaly, že Somatropin Biopartners uvolňoval rekombinantní hGH postupně a zvyšoval hladinu IGF-I v séru během prodlouženého období 5-6 dnů.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie se zvířaty s tímto léčivým přípravkem nejsou dostatečné k vyhodnocení potenciálu reprodukční toxicity. Studie reprodukční toxicity provedené s dalšími somatotropinovými léčivými přípravky neprokázaly zvýšené riziko nežádoucích účinků na embryo nebo plod. Dávky přesahující terapeutické dávky u člověka prokázaly nežádoucí účinky na reprodukční funkci u samců a samic potkanů a u psů, což je dáno pravděpodobně narušením hormonální regulace. U králíků a opic nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky.

Dlouhodobé studie kancerogenity se s přípravkem Somatropin Biopartners neprováděly. Neexistují žádné specifické studie lokální tolerance u zvířat po podání subkutánní injekce přípravku Somatropin Biopartners, ale dostupná data ze studií opakované toxicity ukazují na tvorbu otoku a zánětlivého infiltrátu v místě vpichu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Natrium-hyaluronát

Vaječné fosfolipidy

Dihydrogenfosforečnan sodný

Hydrogenfosforečnan sodný

Rozpouštědlo:

Střední nasycené triacylglyceroly

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rekonstituci: Z mikrobiologického hlediska musí být tento přípravek použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek: Injekční lahvička (sklo typ I) uzavřená pryžovou zátkou (butyl) a růžovým flip-off víčkem (hliník a plast).

Rozpouštědlo: Injekční lahvička (sklo typ I) uzavřená pryžovou zátkou (butyl) a flip-off víčkem (hliník a plast).

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 4 mg somatropinu; jedna injekční lahvička s rozpouštědlem obsahuje 1,5 ml tekutiny.

Velikost balení 4 injekční lahvičky s práškem a 4 injekční lahvičky s rozpouštědlem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituce

Přípravek Somatropin Biopartners 4 mg by měl být rekonstituován s 0,6 ml rozpouštědla.

Suspenze by měla být homogenní a bílá.

Injekční lahvička obsahuje přeplněný somatropin ve formě prášku, aby bylo možné natáhnout až 4 mg (0,4 ml suspenze) somatropinu při rekonstituci.

Jedna injekční lahvička je pouze na jedno použití.

Rekonstituce a ředění se provádí pomocí aseptických technik pro zajištění sterility připravené suspenze. Injekční lahvička s rozpouštědlem se zahřeje na pokojovou teplotu a injekční lahvičku s práškem je třeba poklepat a protřepat pro zajištění volného pohybu prášku. Po odstranění ochranných víček z horní části obou injekčních lahviček se očistí pryžové zátky pomocí tamponu namočeného v alkoholu. Pro natažení rozpouštědla z injekční lahvičky s rozpouštědlem se použije injekční stříkačka se stupnicí po 1 ml s jehlou 19G nebo větší. Injekční stříkačku je třeba naplnit takovým objemem vzduchu, který odpovídá požadovanému objemu rozpouštědla na injekci a vzduchem aplikovaným v injekci do injekční lahvičky s rozpouštědlem pro usnadnění natažení rozpouštědla. Injekční lahvička i se zavedeným hrotem jehly injekční stříkačky do rozpouštědla se obrátí dnem vzhůru. Pro odstranění malých bublin vzduchu jemně na injekční stříkačku poklepejte. Jemně tlačte na píst a vytlačte všechny vzduchové bubliny z injekční stříkačky a jehly. Injekční stříkačku naplňte správným objemem rozpouštědla pro injekci, jak je uvedeno výše a následně jehlu injekční stříkačky z injekční lahvičky vytáhněte. Žádné zbývající rozpouštědlo by nemělo být použito pro druhou přípravu.

Držte jehlu proti vnitřní stěně injekční lahvičky a celý obsah injekční stříkačky injikujte do injekční lahvičky s práškem. Aniž byste se dotkli pryžové zátky, důkladně s injekční lahvičkou zakružte, dokud se obsah úplně nerozpustí. To obvykle trvá přibližně 60 sekund, ale může to trvat až 90 sekund. Kroužení zastavte pouze tehdy, jakmile se zdá být suspenze homogenní, bílá a až se veškerý prášek na dně rozpustí.

Po rekonstituci by měl být léčivý přípravek ihned použitý předtím, než se suspenze usadí. Pokud není použit ihned, musí se suspenze znovu rekonstituovat kroužením těsně před aplikací injekce. Příslušný objem se natáhne do sterilní injekční stříkačky pomocí sterilní jehly 26G. Injekční lahvička i se zavedenou injekční stříkačkou s hrotem jehly ponořeným do suspenze se obrátí dnem vzhůru a pak se suspenze pomalu natáhne. Pro odstranění malých bublin vzduchu jemně na injekční stříkačku poklepejte. Prášek by se měl homogenně suspendovat v injekčním vehikulu před jeho podáním. Injekční stříkačku držte ve vzpřímené poloze a jemně zatlačte na píst, dokud se neobjeví malá kapka suspenze na konci jehly. Místo aplikace injekce se očistí pomocí tamponu namočeného v alkoholu a suspenze se aplikuje v injekci po dobu 5 sekund.

Podrobné informace o způsobu podávání tohoto léčivého přípravku jsou uvedeny v části 3 příbalové informace.

Všechny nepoužité léčivé přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Německo
Tel. +49 (0) 7121 948 7756
Fax. +49 (0) 7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/849/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 05. srpen 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Somatropin Biopartners 7 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje somatropinum* 7 mg (odpovídá 21 IU).

0,7 ml rekonstituované suspenze obsahuje 7 mg somatropinum (10 mg/ml).

*vytvořený v buňkách *Saccharomyces cerevisiae* technologií rekombinace DNA

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem.

Bílý nebo téměř bílý prášek. Rozpouštědlo je čirá, olejovitá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Somatropin Biopartners je indikován jako substituční léčba endogenním růstovým hormonem u dospělých s deficitem růstového hormonu (GHD, growth hormone deficiency), která se rozvinula v dětství nebo v dospělosti.

Rozvoj deficience v dospělosti: Pacienti s GHD v dospělosti jsou definováni jako pacienti s hypotalamicko-hypofyzárním onemocněním a diagnostikovanou deficiencí nejméně jednoho dalšího hypofyzárního hormonu, s výjimkou prolaktinu. Tito pacienti by se měli podrobit jednorázovému dynamickému testu za účelem diagnostikování nebo vyloučení GHD.

Rozvoj deficience v dětství: U pacientů s izolovanou GHD, která se rozvinula v dětství (bez prokázaného hypotalamicko-hypofyzárního onemocnění nebo kranální ozařování), se doporučuje provést dva dynamické testy, s výjimkou pacientů s nízkou koncentrací inzulínu podobného růstového faktoru-I (IGF-I) (< -2 skóre standardní odchylky (SDS, standard deviation score)), u kterých může být proveden pouze jeden test. Mezní bod dynamického testu musí být přesně vymezený.

4.2 Dávkování a způsob podání

Diagnózu a terapii tímto léčivým přípravkem mají zahájit a sledovat lékaři s dostatečnými zkušenostmi v diagnostice a léčbě pacientů s GHD.

Dávkování

Somatropin Biopartners by měl být podáván subkutánně v koncentraci 10 mg/ml.

Úvodní dávka

Obecně 2 mg jednou týdně pro všechny pacienty kromě žen, které užívají perorální estrogenní léčbu a které by měly dostávat 3 mg jednou týdně. U starších pacientů nebo u pacientů s nadváhou mohou být nutné nižší dávky.

Pohlaví	Úvodní dávka
Muž	2 mg (6 IU)
Žena (neužívající perorální estrogen)	2 mg (6 IU)
Žena (užívající perorální estrogen)	3 mg (9 IU)

Úprava dávky

Na začátku by měly být u pacientů vyhodnocovány hladiny IGF-I ve 3 až 4týdenních intervalech až do té doby, než je IGF-I SDS v cílovém rozmezí -0,5 až +1,5. Vzorby by měly být odebrány 4 dny po předchozí dávce (Den 4). Mohou být nutné opakované úpravy dávky v závislosti na IGF-I odpovědi pacienta. Podle hladin IGF-I by měly být provedeny následující kroky.

IGF-I SDS	Aktivita podle předchozí dávky	Změna dávky ve stejnou dobu
IGF-I SDS nižší než -1	Zvýšení	+1,5 mg (žena užívající perorální estrogen) +1,0 mg (všichni ostatní pacienti)
IGF-I SDS v rozmezí od -1 do +1 a zvýšení méně než o 1 SDS od výchozího stavu	Zvýšení	+1,5 mg (žena užívající perorální estrogen) +1,0 mg (všichni ostatní pacienti)
IGF-I SDS v rozmezí od -1 do +1 a zvýšení více než o 1 SDS od výchozího stavu	Udržení	Žádné
IGF-I SDS v rozmezí od +1 do +2	Udržení nebo snížení v závislosti na klinickém stavu	Žádné nebo -0,5 mg (všichni pacienti)
IGF-I SDS vyšší než +2	Snížení	-0,5 mg (všichni pacienti)

IGF-I = inzulinu podobný růstový faktor-I, SDS = skóre standardní odchylky.

Konverze z požadované dávky na objem injekce a sílu injekční lahvičky

Dávka somatropinu (mg)	Injekční lahvičky a rozpouštědlo nutné pro přípravu jedné dávky*	Objem injekce (ml)
4,5	Jedna 7mg injekční lahvička rekonstituovaná v 0,9 ml rozpouštědla	0,45
5		0,5
5,5		0,55
6		0,6
6,5		0,65
7		0,7

* Jedna injekční lahvička obsahuje přeplněný prášek somatropinu pro umožnění natažení požadovaného množství somatropinu při jeho rekonstituci (viz bod 6.6).

Pro jiné dávky jsou k dispozici injekční lahvičky s 2 nebo 4 mg somatropinu.

Měla by se použít minimální účinná dávka. Cíl léčby by měly být koncentrace IGF-I v rozmezí -0,5 a +1,5 SDS průměru upraveného na věk.

Pro dosažení definovaného léčebného cíle mohou muži potřebovat menší dávky růstového hormonu než ženy. Perorální podávání estrogenu u žen zvyšuje potřebnou dávku. Časem může být, zejména u mužů, zjištěna zvýšená senzitivita na růstový hormon (vyjádřena jako změna IGF-I na dávku růstového hormonu). Přesnost dávky růstového hormonu by se proto měla kontrolovat jednou za 6 měsíců.

Dávkování somatotropinu se má snížit v případech přetrvávajícího edému nebo těžké parestézie, aby nedošlo ke vzniku syndromu karpálního tunelu.

Dávku je možné snížit v krocích po 0,5 mg ve stejnou dobu. Pokud příznaky vedoucí ke snížení dávky vymizí, může být dávka podle rozhodnutí lékaře udržena na snížené hladině nebo zvýšena podle schéma úpravy dávky popsaného výše. Pokud se příznak objeví znovu po zvýšení dávky, pak by měla být dávka udržena na předchozí nižší dávce.

Zvláštní populace

Starší lidé

Zkušenosti s léčbou somatotropinem u pacientů starších 60 let jsou omezené. U starších pacientů může být nutná nižší úvodní dávka.

Porucha funkce ledvin/jater

K dispozici nejsou žádné informace u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater a není možné poskytnout zvláštní doporučení pro dávkování.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Somatropin Biopartners 7 mg u pediatrické populace v indikaci dlouhodobé léčby poruchy růstu v důsledku nedostatečné sekrece endogenního růstového hormonu. Pro léčbu dětí a dospívajících ve věku od 2 do 18 let by měly být použity injekční lahvičky 10 mg a 20 mg tohoto léčivého přípravku.

Způsob podání

Pacient nebo pečovatel by měli být proškoleni, aby bylo zajištěno, že rozumí postupu podání dávky předtím, než (si) sami budou moci injekci podat.

Somatropin Biopartners se podává cestou subkutánní injekce jednou týdně. Po rekonstituci by měla být injekce podána okamžitě.

Podkožní injekce by měla být vždy podána ve stejnou denní dobu, aby se zvýšila compliance a místo aplikace injekce je nutné měnit, aby nedošlo k lipoatrofii.

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Somatropin se nesmí užívat, je-li prokázáno aktivní nádorové onemocnění. Intrakraniální nádory nesmí být aktivní a před zahájením léčby růstovým hormonem musí být dokončena onkologická léčba. Je-li prokázán růst nádoru, léčba se musí přerušit.

- Léčba somatropinem nesmí být zahajována u pacientů s akutním závažným onemocněním způsobeným komplikacemi po otevřených operacích srdce a břicha, s vícečetnými poraněními při nehodě nebo pacienti s akutním respiračním selháním nebo podobnými stavy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Malignity

Pacienti s předchozími malignitami by měli být pravidelně vyšetřováni pro kontrolu progresu nebo recidivy.

Benigní intrakraniální hypertenze

V případech silné nebo opakující se bolesti hlavy, problémů s viděním, nauzey a/nebo zvracení se doporučuje provést funduskopické vyšetření k vyloučení edému papily. Pokud se edém papily potvrdí, je třeba zvážit diagnózu benigní intrakraniální hypertenze, a v případě potřeby se má léčba růstovým hormonem přerušit. V současné době neexistuje dostatek poznatků, na základě kterých by bylo možno zavést doporučení pro klinické rozhodování u pacientů poté, co intrakraniální hypertenze ustoupila. Pokud se opětovně zahájí léčba růstovým hormonem, je nutné pečlivě sledovat, zda se neobjeví symptomy intrakraniální hypertenze.

Inzulínová senzitivita

Jelikož lidský růstový hormon (hGH) může vyvolat stav inzulínové rezistence a hyperglykémie, je nutno pacienty léčené somatropinem sledovat, aby se včas odhalily známky glukózové intolerance. U pacientů s již manifestním diabetem mellitem může být nutná úprava antidiabetické léčby při zahájení léčby somatropinem. Pacienti s diabetem, intolerancí glukózy nebo dalšími rizikovými faktory diabetu by měli být během léčby somatropinem pečlivě sledováni.

Funkce štítné žlázy

Růstový hormon zvyšuje extratyroidální konverzi T4 na T3, což může vést ke snížení hladiny T4 v séru a zvýšení koncentrace T3 v séru. U pacientů s centrální subklinickou hypotyreózou se může vyvinout hypotyreóza po zahájení léčby růstovým hormonem. Nedostatečná léčba hypotyreózy může zabránit optimální odpovědi na somatropin. U pacientů s hypopituitarismem na substituční léčbě tyroxinem se může vyvinout hyperpituitarismus. U všech pacientů je tudíž třeba pečlivě sledovat funkci štítné žlázy.

Adrenální funkce

Léčba růstovým hormonem může podpořit vývoj adrenální insuficience a potenciálně fatální adrenální krize u pacientů s organickou GHD nebo idiopatickým panhypopituitarismem. Je tudíž zásadní vyhodnotit výchozí a stresové dávky glukokortikoidů, které může být nutné upravit při zahájení léčby růstovým hormonem.

Dospělí s rozvojem GHD v dětství

Mladí dospělí pacienti s uzavřenými epifýzami, kteří byli dříve léčeni jako děti pro deficienci GHD, by měli být znovu vyšetřeni s ohledem na GHD pomocí kritérií pro dospělé pacienty (viz bod 4.1) před zahájením substituční léčby v dávkách doporučených pro dospělé.

Další opatření

Tento léčivý přípravek není indikován k léčbě pacientů s poruchou růstu z důvodu Prader-Williho syndromu, pokud nemají také diagnózu GHD. Byly podány zprávy o spánkové apnoe a náhlém úmrtí po zahájení léčby růstovým hormonem u pacientů s Prader-Williho syndromem, kteří měli jeden nebo více z následujících rizikových faktorů: těžká obezita, obstrukce horních cest dýchacích nebo spánková apnoe v anamnéze, nebo neidentifikovanou respirační infekci.

Po náhodné intramuskulární injekci se může vyvinout hypoglykémie.

Protilátky

U některých pacientů se mohou vyvinout protilátky proti tomuto léčivému přípravku. Somatropin Biopartners zvýšil tvorbu protilátek asi u 4 % dospělých pacientů. Vazebná kapacita těchto protilátek byla nízká a nesouvisela s žádnými klinickými důsledky.

Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nadměrná terapie glukokortikoidy inhibuje účinek hGH. U pacientů užívajících současně glukokortikoidy by se měla dávka pečlivě upravit.

Růstový hormon zvyšuje extratyroidální konverzi tyroxinu (T4) na trijodtyronin (T3) a může odhalit centrální hypotyreózu. Může být proto nutné zahájit nebo upravit substituční léčbu tyroxinem.

Růstový hormon snižuje konverzi kortizonu na kortizol a může odhalit dříve neobjevený centrální hypoadrenismus nebo způsobit, že nízké dávky substituční léčby glukokortikoidem budou neúčinné. U žen perorálně užívajících estrogeny, může být pro dosažení léčebného cíle potřebná vyšší dávka somatropinu, viz bod 4.2.

Pacienti užívající inzulin k léčbě diabetu mellitu mají být během léčby somatropinem pečlivě sledováni. Protože hGH může indukovat inzulínovou rezistenci, může být nutná úprava dávky inzulínu.

Podávání somatropinu může zvyšovat clearance látek, o kterých je známo, že jsou metabolizované pomocí izoenzymů cytochromu P450. Může se zvýšit clearance látek metabolizovaných pomocí cytochromu P450 3A4 (např. pohlavní steroidy, kortikosteroidy, antikonvulziva a cyklosporin), což může mít za následek nižší plazmatické hladiny těchto látek. Klinický význam tohoto jevu není znám.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Podávání přípravku Somatropin Biopartners se u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Těhotenství

Údaje o podávání tohoto léčivého přípravku těhotným ženám nejsou k dispozici. Velmi omezené údaje o expozici dalším přípravkům obsahujícím somatropin v časném těhotenství neukázaly nežádoucí výsledek těhotenství. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3).

Během normálního těhotenství hladiny hypofyzárního růstového hormonu výrazně klesly po 20 týdnech gestace a byly do 30 týdnů téměř kompletně nahrazeny placentárním růstovým hormonem. Z toho pohledu není pravděpodobné, že by pokračující substituční léčba somatotropinem byla nutná u žen s deficitem růstového hormonu ve třetím trimestru těhotenství. Podávání přípravku Somatropin Biopartners v těhotenství se nedoporučuje.

Kojení

U kojících žen nebyly provedeny žádné klinické studie s přípravkem Somatropin Biopartners. Není známo, zda se somatotropin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka, avšak absorpce intaktního proteinu z gastrointestinálního traktu kojence není pravděpodobná. Při podávání tohoto léčivého přípravku kojícím ženám je nutná opatrnost.

Fertilita

Studie na zvířatech s jinými přípravky obsahujícími somatotropin prokázaly nežádoucí účinky, ale dostupné neklinické údaje nejsou považovány za dostatečné pro potvrzení závěrů pro použití u člověka (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Somatropin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Klinické studie zahrnovaly přibližně 530 pacientů léčených přípravkem Somatropin Biopartners. Pokud se nežádoucí účinky vyskytly, byly přechodné a jejich závažnost byla obecně mírná až středně závažná. Bezpečnostní profil přípravku Somatropin Biopartners obecně odpovídá dobře známému bezpečnostnímu profilu přípravků obsahujících růstový hormon podávaných denně. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly reakce v místě aplikace injekce, periferní edém, bolest hlavy, myalgie, artralgie, parestézie, hypotyreóza a snížení hladiny volného tyroxinu.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány při léčbě přípravkem Somatropin Biopartners v 6měsíční kontrolované klinické studii u 151 dospělých pacientů s GHD s rozvojem v dospělosti nebo v dětství a v 6měsíčním prodloužení studie. Další zprávy na základě publikovaných informací pro denní léčbu růstovým hormonem jsou označeny hvězdičkami.

Frekvence níže uvedených nežádoucích účinků je definována dle následujících kritérií: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

Infekce a infestace

Časté: Herpes simplex

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Časté: progresse nádoru (1 případ progresse nádoru u ženy s anamnézou neurofibromatózy a radiační léčby), akrochordon, kraniofaryngeom

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: snížený nebo zvýšený počet bílých krvinek, zvýšení hladiny glykosylovaného hemoglobinu, snížení hladiny hemoglobinu

Poruchy imunitního systému

Časté: tvorba protilátek proti růstovému hormonu

Endokrinní poruchy

Časté: adrenální insuficience, snížení hladiny volného tyroxinu, snížení volného trijodtyroninu, zvýšení hladiny TSH v krvi, hypotyreóza*

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: mírná hyperglykémie*

Časté: Porucha glykémie nalačno, hyperlipidémie, zvýšení hladiny inzulínu v krvi, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi, snížení hladiny sodíku v krvi, zvýšení hladiny triglyceridů v krvi, zvýšení hladiny glukózy v krvi, zvýšení nebo snížení hladiny HDL, zvýšení hladiny LDL

Není známo: inzulinová rezistence*

Psychiatrické poruchy

Časté: nespavost

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy

Časté: parestézie, hypestézie, syndrom karpálního tunelu, závratě, somnolence

Vzácné: benigní intrakraniální hypertenze*

Poruchy oka

Časté: konjunktivitida, snížení zrakové ostrosti

Poruchy ucha a labyrintu

Časté: vertigo

Srdeční poruchy

Časté: tachykardie, abnormální/nepravidelná srdeční frekvence

Cévní poruchy

Časté: hypertenze, zvýšení krevního tlaku

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: epistaxe

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: hyperbilirubinémie, cholecystitida, abnormality jaterních testů

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: otok obličeje, akné, alergická dermatitida, hyperhidróza, kopřivka, vyrážka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: bolest zad, bolest končetin, artralgie, bolest ramena, muskuloskeletální ztuhlost, bolest kostí, svalová slabost, pocit těžkosti, zánět šlach, otok kloubů, artritida, muskuloskeletální bolest, myalgie*

Poruchy ledvin a močových cest

Časté: hematurie, zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi, zvýšení hladiny kreatininu v krvi

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: bolest bradavky

Méně časté: gynekomastie*

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: periferní edém, edém (lokální a generalizovaný)*

Časté: únava, bolest, astenie, otok obličeje, lokální otok, edém, žízeň, malátnost, bolest na hrudi, zvýšení tělesné hmotnosti, bolest v místě aplikace injekce

Vyšetření

Časté: zvýšení hladiny fosforu v krvi, zvýšení nebo snížení hladiny IGF

Popis vybraných nežádoucích účinků

Imunogenicita

U některých pacientů se mohou vyvinout protilátky proti rhGH. Somatropin Biopartners zvýšil tvorbu protilátek asi u 4 % dospělých pacientů. Vazebná kapacita těchto protilátek byla nízká a nesouvisela s žádnými klinickými důsledky.

S ohledem na protilátky proti proteinům hostitelských buněk byly u některých pacientů léčených tímto léčivým přípravkem zjištěny nižší titry protilátek proti proteinům *S. cerevisiae*, které byly podobné hladinám u normální neléčené populace. Tvorba těchto protilátek s nízkou vazebnou kapacitou není pravděpodobně klinicky významná.

Malignity/nádory

Byly hlášeny případy recidiv maligních a benigních nádorů, nově vzniklých a sekundárních novotvarů v časové souvislosti s léčbou somatropinem.

Pediatrická populace

S výjimkou reakcí v místě aplikace injekce a tvorby protilátek proti rhGH, které byly hlášeny častěji u dětí než u dospělých, je bezpečnostní profil přípravku Somatropin Biopartners podobný u dětí a dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Akutní předávkování může zpočátku vést k hypoglykémii a následně k hyperglykémii. V důsledku prodlouženého uvolňování tohoto léčivého přípravku je možné očekávat maximální hladiny růstového hormonu asi 15 hodin po aplikaci injekce, viz bod 5.2. Dlouhodobé předávkování by mohlo způsobit známky a symptomy akromegalie, shodné se známými účinky nadbytku hGH.

Léčba je symptomatická a podpůrná. Pro předávkování somatropinem není k dispozici antidotum. Po předávkování se doporučuje sledovat funkci štítné žlázy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypofyzární a hypotalamické hormony a analogy. Somatropin a agonisté somatropinu, ATC kód: H01AC01

Somatropin v tomto léčivém přípravku je polypeptidový hormon vyrobený technologií rekombinace DNA. Skládá se ze 191 aminokyselin s molekulární hmotností 22 125 daltonů. Sekvence aminokyselin v léčivé látce je identická s aminokyselinovou sekvencí hGH hypofyzárního původu. Somatropin je syntetizován v buňkách kvasinky (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mechanismus účinku

Biologické účinky somatropinu jsou ekvivalentní s účinky hGH hypofyzárního původu.

Somatropin podporuje proteosyntézu bílkovin v buňce a retenci dusíku. Nejvýznamnějším účinkem somatropinu je, že stimuluje růstové ploténky dlouhých kostí.

Farmakodynamické účinky

Somatropin stimuluje metabolismus lipidů; zvyšuje hladinu mastných kyselin a lipoproteinových cholesterolů s vysokou hustotou (HDL) v plazmě a snižuje hladinu celkového cholesterolu v plazmě.

Terapie somatropinem má příznivý účinek na stavbu těla u pacientů s GHD, u kterých redukuje tělesné zásoby tuků a zvyšuje hmotnost svalové části. Dlouhodobá léčba pacientů s nedostatkem růstového hormonu zvyšuje denzitu kostí.

Somatropin může vyvolat inzulínovou rezistenci. Velké dávky somatropinu mohou zhoršovat glukózovou toleranci.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost u dospělých s nedostatkem růstového hormonu byla vyhodnocena v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, paralelní studii fáze III. Tato pivotní studie fáze III zařadila 151 dospělých pacientů s deficiencí růstového hormonu s rozvojem v dospělosti nebo v dětství a trvala 6 měsíců. Po 6měsíční léčbě přípravkem Somatropin Biopartners došlo k statisticky vysoce významnému a klinicky významnému snížení tukové hmoty o 1,6 kg ve skupině léčené přípravkem Somatropin Biopartners ve srovnání s placebem. Podobné zlepšení bylo pozorováno u sekundárních cílových ukazatelů účinnosti a to zvýšení čisté svalové hmoty, IGF-I v séru a IGF-I SDS. Účinky byly udržovány během 6měsíční fáze sledování.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po opakovaném týdenním podkožním podání průměrné dávky 4,4 mg somatropinu s prodlouženým účinkem u dospělých s GHD byly hodnoty $C_{\max}$ a $t_{\max}$ hGH v plasmě přibližně 4,5 ng/ml a 15 h, v uvedeném pořadí. Zdánlivý terminální biologický poločas byl asi 16,8 hodiny u dospělých, což pravděpodobně odráží pomalou absorpci z místa aplikace injekce.

$t_{\max}$ se objevila později a eliminační poločas byl delší po podání přípravku Somatropin Biopartners než u předchozího podání přípravků s okamžitým uvolňováním jednou denně stejným pacientům, což odráží pomalejší a prodloužené uvolňování hGH z místa aplikace injekce přípravku Somatropin Biopartners.

Distribuce

Po vícečetném dávkování tohoto léčivého přípravku nebyla pozorována žádná akumulace hGH.

Biotransformace/eliminace

Metabolismus hGH zahrnuje klasický katabolismus proteinu v játrech a ledvinách.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické farmakokinetické a farmakodynamické studie u psů a mláďat opic prokázaly, že Somatropin Biopartners uvolňoval rekombinantní hGH postupně a zvyšoval hladinu IGF-I v séru během prodlouženého období 5-6 dnů.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie se zvířaty s tímto léčivým přípravkem nejsou dostatečné k vyhodnocení potenciálu reprodukční toxicity. Studie reprodukční toxicity provedené s dalšími somatotropinovými léčivými přípravky neprokázaly zvýšené riziko nežádoucích účinků na embryo nebo plod. Dávky přesahující terapeutické dávky u člověka prokázaly nežádoucí účinky na reprodukční funkci u samců a samic potkanů a u psů, což je dáno pravděpodobně narušením hormonální regulace. U králíků a opic nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky.

Dlouhodobé studie kancerogenity se s přípravkem Somatropin Biopartners neprováděly. Neexistují žádné specifické studie lokální tolerance u zvířat po podání subkutánní injekce přípravku Somatropin Biopartners, ale dostupná data ze studií opakované toxicity ukazují na tvorbu otoku a zánětlivého infiltrátu v místě vpichu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Natrium-hyaluronát

Vaječné fosfolipidy

Dihydrogenfosforečnan sodný

Hydrogenfosforečnan sodný

Rozpouštědlo:

Střední nasycené triacylglyceroly

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rekonstituci: Z mikrobiologického hlediska musí být tento přípravek použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek: Injekční lahvička (sklo typ I) uzavřená pryžovou zátkou (butyl) a světle modrým flip-off víčkem (hliník a plast).

Rozpouštědlo: Injekční lahvička (sklo typ I) uzavřená pryžovou zátkou (butyl) a flip-off víčkem (hliník a plast).

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 7 mg somatropinu; jedna injekční lahvička s rozpouštědlem obsahuje 1,5 ml tekutiny.

Velikost balení 4 injekční lahvičky s práškem a 4 injekční lahvičky s rozpouštědlem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituce

Přípravek Somatropin Biopartners 7 mg by měl být rekonstituován s 0,9 ml rozpouštědla.

Injekční lahvička obsahuje přeplněný somatropin ve formě prášku, aby bylo možné natáhnout až 7 mg (0,7 ml suspenze) somatropinu při rekonstituci.

Suspenze by měla být homogenní a bílá.

Jedna injekční lahvička je pouze na jedno použití.

Rekonstituce a ředění se provádí pomocí aseptických technik pro zajištění sterility připravené suspenze. Injekční lahvička s rozpouštědlem se zahřeje na pokojovou teplotu a injekční lahvičku s práškem je třeba poklepat a protřepat pro zajištění volného pohybu prášku. Po odstranění ochranných víček z horní části obou injekčních lahviček se očistí pryžové zátky pomocí tamponu namočeného v alkoholu. Pro natažení rozpouštědla z injekční lahvičky s rozpouštědlem se použije injekční stříkačka se stupnicí po 1 ml s jehlou 19G nebo větší. Injekční stříkačku je třeba naplnit takovým objemem vzduchu, který odpovídá požadovanému objemu rozpouštědla na injekci a vzduchem aplikovaným v injekci do injekční lahvičky s rozpouštědlem pro usnadnění natažení rozpouštědla. Injekční lahvička i se zavedeným hrotem jehly injekční stříkačky do rozpouštědla se obrátí dnem vzhůru. Pro odstranění malých bublin vzduchu jemně na injekční stříkačku poklepejte. Jemně tlačte na píst a vytlačte všechny vzduchové bubliny z injekční stříkačky a jehly. Injekční stříkačku naplňte správným objemem rozpouštědla pro injekci, jak je uvedeno výše a následně jehlu injekční stříkačky z injekční lahvičky vytáhněte. Žádné zbývající rozpouštědlo by nemělo být použito pro druhou přípravu.

Držte jehlu proti vnitřní stěně injekční lahvičky a celý obsah injekční stříkačky injikujte do injekční lahvičky s práškem. Aniž byste se dotkli pryžové zátky, důkladně s injekční lahvičkou zakružte, dokud se obsah úplně nerozpustí. To obvykle trvá přibližně 60 sekund, ale může to trvat až 90 sekund. Kroužení zastavte pouze tehdy, jakmile se zdá být suspenze homogenní, bílá a až se veškerý prášek na dně rozpustí.

Po rekonstituci by měl být léčivý přípravek ihned použitý předtím, než se suspenze usadí. Pokud není použit ihned, musí se suspenze znovu rekonstituovat kroužením těsně před aplikací injekce. Příslušný objem se natáhne do sterilní injekční stříkačky pomocí sterilní jehly 26G: Injekční lahvička i se zavedenou injekční stříkačkou s hrotem jehly ponořeným do suspenze se obrátí dnem vzhůru a pak se suspenze pomalu natáhne. Pro odstranění malých bublin vzduchu jemně na injekční stříkačku poklepejte. Prášek by se měl homogenně suspendovat v injekčním vehikulu před jeho podáním. Injekční stříkačku držte ve vzpřímené poloze a jemně zatlačte na píst, dokud se neobjeví malá kapka suspenze na konci jehly. Místo aplikace injekce se očistí pomocí tamponu namočeného v alkoholu a suspenze se aplikuje v injekci po dobu 5 sekund.

Podrobné informace o způsobu podávání tohoto léčivého přípravku jsou uvedeny v části 3 příbalové informace.

Všechny nepoužité léčivé přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Německo
Tel. +49 (0) 7121 948 7756
Fax. +49 (0) 7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/849/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 05. srpen 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Somatropin Biopartners 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje somatropinum* 10 mg (odpovídá 30 IU).

0,5 ml rekonstituované suspenze obsahuje 10 mg somatropinum (20 mg/ml).

*vytvořený v buňkách *Saccharomyces cerevisiae* technologií rekombinace DNA

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem.

Bílý nebo téměř bílý prášek. Rozpouštědlo je čirá, olejovitá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Somatropin Biopartners je indikován u dětí a dospívajících ve věku od 2 do 18 let jako dlouhodobá léčba poruchy růstu v důsledku nedostatečné sekrece endogenního růstového hormonu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Diagnózu a terapii tímto léčivým přípravkem mají zahájit a sledovat lékaři s dostatečnými zkušenostmi v diagnostice a léčbě pacientů s deficiencí růstového hormonu (GHD, growth hormone deficiency).

Dávkování

Doporučená a maximální dávka je 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti/týden a tato dávka by neměla být překročena. U dětí by měl být Somatropin Biopartners podáván subkutánně v koncentraci 20 mg/ml. Návod pro dávkování je uveden v tabulce níže.

Doporučuje se, aby maximální objem injekce 1 ml na místo aplikace injekce, což odpovídá dávce 20 mg somatropinu, nebyl překročen.

Pro děti s tělesnou hmotností nad 20 kg je k dispozici Somatropin Biopartners 20 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem.

U dětí s tělesnou hmotností nad 40 kg je možné použít dvě injekční lahvičky (10mg a 20mg injekční lahvička nebo dvě 20mg injekční lahvičky) podle tělesné hmotnosti, jak je uvedeno v tabulce níže.

Maximální objem injekce na místo aplikace injekce by neměl překročit 1 ml. Proto u dětí s tělesnou hmotností nad 40 kg musí být celkový objem injekce rozdělen do stejných dílů mezi dvěma místy aplikace injekce, jelikož je třeba více než 1 ml suspenze.

Konverze z tělesné hmotnosti pacienta na dávku, počet injekčních lahviček, celkový objem injekce a počet injekcí u pediatrických pacientů

Tělesná hmotnost pacienta (kg)	Dávka (mg)	Injekční lahvičky a rozpouštědlo nutné pro přípravku jedné dávky *	Objem injekce (ml)	Počet injekcí na dávku
4	2	Jedna 10mg injekční lahvička rekonstituovaná s 0,7 ml	0,1	1
6	3		0,15	
8	4		0,2	
10	5		0,25	
12	6		0,3	
14	7		0,35	
16	8		0,4	
18	9		0,45	
20	10		0,5	
22	11	Jedna 20mg injekční lahvička rekonstituovaná s 1,2 ml	0,55	
24	12		0,6	
26	13		0,65	
28	14		0,7	
30	15		0,75	
32	16		0,8	
34	17		0,85	
36	18		0,9	
38	19		0,95	
40	20		1,0	
42	21	Jedna 10mg injekční lahvička rekonstituovaná s 0,7 ml a jedna 20mg injekční lahvička rekonstituovaná s 1,2 ml	1,05	2
44	22		1,1	
46	23		1,15	
48	24		1,2	
50	25		1,25	
52	26		1,3	
54	27		1,35	
56	28		1,4	
58	29		1,45	
60	30		1,5	
62	31	Dvě 20mg injekční lahvičky každá rekonstituovaná s 1,2 ml	1,55	
64	32		1,6	
66	33		1,65	
68	34		1,7	
70	35		1,75	
72	36		1,8	
74	37		1,85	
76	38		1,9	
78	39		1,95	
80	40		2,0	

* Jedna injekční lahvička obsahuje přeplněný prášek somatotropinu pro umožnění natažení požadovaného množství somatotropinu při jeho rekonstituci (viz bod 6.6).

Léčba tímto léčivým přípravkem by měla pokračovat do dosažení konečné tělesné výšky nebo do uzavření epifýz.

Pokud GHD s rozvojem v dětství přetrvává do dospělosti, měla by léčba pokračovat do dosažení plného somatického vývoje (např. tělesná konstituce, kostní hmota). Pro monitorování je dosažení normální maximální kostní hmoty definované jako T skóre > -1 (tj. standardizovaná až průměrná maximální kostní masa u dospělého měřená pomocí duální energetické rentgenové absorbometrie při zvážení pohlaví a etnického původu) jedním z terapeutických cílů během přechodné fáze. Jakmile je u pacientů dosaženo normální maximální kostní hmoty, mohou být převedeni, pokud je to klinicky indikováno, na přípravek Somatropin Biopartners pro dospělé s dodržováním dávkování pro dospělé.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin/jater

K dispozici nejsou žádné informace u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater a není možné poskytnout zvláštní doporučení pro dávkování.

Pediatrická populace (do 2 let věku)

Přípravek Somatropin Biopartners by neměl být používán u malých dětí do 2 let věku.

Způsob podání

Pacient nebo pečovatel by měli být proškoleni, aby bylo zajištěno, že rozumí postupu podání dávky předtím, než (si) sami budou moci injekci podat.

Somatropin Biopartners se podává cestou subkutánní injekce jednou týdně. Po rekonstituci by měla být injekce podána okamžitě.

Podkožní injekce by měla být vždy podána ve stejnou denní dobu, aby se zvýšila compliance a místo aplikace injekce je nutné měnit, aby nedošlo k lipoatrofii.

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Somatropin se nesmí užívat, je-li prokázáno aktivní nádorové onemocnění. Intrakraniální nádory nesmí být aktivní a před zahájením léčby růstovým hormonem musí být dokončena onkologická léčba. Je-li prokázán růst nádoru, léčba se musí přerušit.
- Somatropin se nesmí používat k podpoře růstu u dětí s uzavřenými epifýzami.
- Léčba somatropinem nesmí být zahajována u pacientů s akutním závažným onemocněním způsobeným komplikacemi po otevřených operacích srdce a břicha, s vícečetnými poraněními při nehodě nebo pacienti s akutním respiračním selháním nebo podobnými stavy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Malignity

Pacienti s předchozími malignitami by měli být pravidelně vyšetřováni pro kontrolu progresu nebo recidivy.

U pediatrických pacientů nejsou žádné důkazy, že substituce růstovým hormonem ovlivňuje opakovaný výskyt nebo opakovaný růst intrakraniálních novotvarů, ale standardní klinická praxe vyžaduje pravidelné zobrazení hypofýzy u pacientů s anamnézou hypofýzární patologie. U těchto pacientů je doporučen výchozí snímek před zahájením substituční léčby růstovým hormonem.

Existuje zvýšené riziko, že u pediatrických pacientů s předchozími malignitami se vyvine druhý novotvar při léčbě růstovým hormonem, zvláště pokud léčba primární malignity zahrnovala radioterapii. Tito pacienti by měli být informováni o rizicích před zahájením léčby.

Benigní intrakraniální hypertenze

V případech silné nebo opakující se bolesti hlavy, problémů s viděním, nauzey a/nebo zvracení se doporučuje provést funduskopické vyšetření k vyloučení edému papily. Pokud se edém papily potvrdí, je třeba zvážit diagnózu benigní intrakraniální hypertenze, a v případě potřeby se má léčba růstovým hormonem přerušit. V současné době neexistuje dostatek poznatků, na základě kterých by bylo možno zavést doporučení pro klinické rozhodování u pacientů poté, co intrakraniální hypertenze ustoupila. Pokud se opětovně zahájí léčba růstovým hormonem, je nutné pečlivě sledovat, zda se neobjeví symptomy intrakraniální hypertenze.

Inzulínová senzitivita

Jelikož lidský růstový hormon (hGH) může vyvolat stav inzulínové rezistence a hyperglykémie, je nutno pacienty léčené somatropinem sledovat, aby se včas odhalily známky glukózové intolerance. U pacientů s již manifestním diabetem mellitem může být nutná úprava antidiabetické léčby při zahájení léčby somatropinem. Pacienti s diabetem, intolerancí glukózy nebo dalšími rizikovými faktory diabetu by měli být během léčby somatropinem pečlivě sledováni.

Funkce štítné žlázy

Růstový hormon zvyšuje extratyroidální konverzi T4 na T3, což může vést ke snížení hladiny T4 v séru a zvýšení koncentrace T3 v séru. U pacientů s centrální subklinickou hypotyreózou se může vyvinout hypotyreóza po zahájení léčby růstovým hormonem. Nedostatečná léčba hypotyreózy může zabránit optimální odpovědi na somatropin.

U pacientů s hypopituitarismem na substituční léčbě tyroxinem se může vyvinout hyperpituitarismus. U všech pacientů je tudíž třeba pečlivě sledovat funkci štítné žlázy.

Adrenální funkce

Léčba růstovým hormonem může podpořit vývoj adrenální insuficience a potenciálně fatální adrenální krize u pacientů s organickou GHD nebo idiopatickým panhypopituitarismem. Je tudíž zásadní vyhodnotit výchozí a stresové dávky glukokortikoidů, které může být nutné upravit při zahájení léčby růstovým hormonem.

Další opatření

Tento léčivý přípravek není indikován k léčbě pacientů s poruchou růstu z důvodu Prader-Williho syndromu, pokud nemají také diagnózu GHD. Byly podány zprávy o spánkové apnoe a náhlém úmrtí po zahájení léčby růstovým hormonem u pacientů s Prader-Williho syndromem, kteří měli jeden nebo více z následujících rizikových faktorů: těžká obezita, obstrukce horních cest dýchacích nebo spánková apnoe v anamnéze, nebo neidentifikovanou respirační infekci.

Po náhodné intramuskulární injekci se může vyvinout hypoglykémie.

U pediatrických pacientů s endokrinními poruchami, včetně GHD, může mnohem častěji dojít ke sklouznutí hlavice femorálních epifýz. Každé dítě, které začne během terapie růstovým hormonem kulhat, se musí vyšetřit.

Doporučená týdenní dávka u dětí (tj. 0,5 mg/kg/týden) by neměla být překročena, protože u vyšších dávek v této skupině pacientů jsou k dispozici omezené zkušenosti.

Leukémie

Leukémie byla hlášena u malého počtu pacientů s GHD, z nichž někteří byli léčeni somatropinem. Nejsou však k dispozici žádné údaje, že výskyt leukémie se zvyšuje u pacientů léčených růstovým hormonem bez predispozičních faktorů.

Skolióza

Progrese skoliózy se může objevit u pacientů s rychlým růstem. Protože somatropin zvyšuje rychlost růstu, měli by být pacienti, kteří mají skoliózu v anamnéze a jsou léčeni somatropinem, monitorováni s ohledem na progresi skoliózy. Bylo prokázáno, že somatropin zvyšuje výskyt nebo závažnost skoliózy.

Protilátky

U některých pacientů se mohou vyvinout protilátky proti tomuto léčivému přípravku. Somatropin Biopartners zvýšil tvorbu protilátek asi u 33 % pediatrických pacientů. Vazebná kapacita těchto protilátek byla nízká a nesouvisela s žádnými klinickými důsledky. Vyšetření protilátek proti somatropinu může být zváženo u pacientů, kteří nereagují na léčbu z nevysvětlitelného důvodu.

Reakce v místě aplikace injekce

Reakce v místě aplikace injekce, většinou otok v místě aplikace injekce, byly hlášeny přibližně u 43 % pediatrických pacientů. Několik pacientů ukončilo léčbu v důsledku reakcí v místě aplikace injekce, viz bod 4.8.

Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nadměrná terapie glukokortikoidy inhibuje účinek hGH na podporu růstu. U pacientů užívajících současně glukokortikoidy by se měla dávka pečlivě upravit, aby nedošlo k inhibičnímu účinku na růst.

Růstový hormon zvyšuje extratyroidální konverzi tyroxinu (T4) na trijodtyronin (T3) a může odhalit centrální hypotyreózu. Může být proto nutné zahájit nebo upravit substituční léčbu tyroxinem.

Růstový hormon snižuje konverzi kortizonu na kortizol a může odhalit dříve neobjevený centrální hypoadrenalismus nebo způsobit, že nízké dávky substituční léčby glukokortikoidem budou neúčinné.

Pacienti užívající inzulín k léčbě diabetu mellitu mají být během léčby somatropinem pečlivě sledováni. Protože hGH může indukovat inzulínovou rezistenci, může být nutná úprava dávky inzulínu.

Podávání somatropinu může zvyšovat clearance látek, o kterých je známo, že jsou metabolizované pomocí izoenzymů cytochromu P450. Může se zvýšit clearance látek metabolizovaných pomocí cytochromu

P450 3A4 (např. pohlavní steroidy, kortikosteroidy, antikonvulziva a cyklosporin), což může mít za následek nižší plazmatické hladiny těchto látek. Klinický význam tohoto jevu není znám.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Podávání přípravku Somatropin Biopartners se u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Těhotenství

Údaje o podávání tohoto léčivého přípravku těhotným ženám nejsou k dispozici. Velmi omezené údaje o expozici dalším přípravkům obsahujícím somatropin v časném těhotenství neukázaly nežádoucí výsledek těhotenství. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3).

Během normálního těhotenství hladiny hypofyzárního růstového hormonu výrazně klesly po 20 týdnech gestace a byly do 30 týdnů téměř kompletně nahrazeny placentárním růstovým hormonem. Z toho pohledu není pravděpodobné, že by pokračující substituční léčba somatropinem byla nutná u žen s deficitem růstového hormonu ve třetím trimestru těhotenství. Podávání přípravku Somatropin Biopartners v těhotenství se nedoporučuje.

Kojení

U kojících žen nebyly provedeny žádné klinické studie s přípravkem Somatropin Biopartners. Není známo, zda se somatropin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka, avšak absorpce intaktního proteinu z gastrointestinálního traktu kojence není pravděpodobná. Při podávání tohoto léčivého přípravku kojícím ženám je nutná opatrnost.

Fertilita

Studie na zvířatech s jinými přípravky obsahujícími somatropin prokázaly nežádoucí účinky, ale dostupné neklinické údaje nejsou považovány za dostatečné pro potvrzení závěrů pro použití u člověka (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Somatropin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Klinické studie zahrnovaly přibližně 530 pacientů léčených přípravkem Somatropin Biopartners. Pokud se nežádoucí účinky vyskytly, byly přechodné a jejich závažnost byla obecně mírná až středně závažná. Bezpečnostní profil přípravku Somatropin Biopartners obecně odpovídá dobře známému bezpečnostnímu profilu přípravků obsahujících růstový hormon podávaných denně. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly reakce v místě aplikace injekce, periferní edém, bolest hlavy, myalgie, artralgie, parestézie, hypotyreóza a snížení hladiny volného tyroxinu.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány při léčbě přípravkem Somatropin Biopartners ve 12 měsíční kontrolované, srovnávací klinické studii u 178 dosud neléčených pediatrických pacientů

s poruchou růstu v důsledku nedostatečné sekrece endogenního růstového hormonu a ve studii pro zjištění dávky. Další zprávy na základě publikovaných informací pro denní léčbu růstovým hormonem jsou označeny hvězdičkami.

Frekvence níže uvedených nežádoucích účinků je definována dle následujících kritérií: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

Poruchy imunitního systému

Velmi časté: tvorba protilátek proti růstovému hormonu (33 %), viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“ v části „Imunogenicitá“.

Endokrinní poruchy

Časté: hyperkortizolismus (7,7 %), hypotyreóza (2,2 %), adrenální kortikální insuficience (3,3 %), hypotyreóza sekundárně k deficienci TSH (2,6 %), snížení hladiny volného tyroxinu (4,4 %), zvýšení hladiny TSH v krvi (2,2 %)

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: mírná hyperglykémie*

Není známo: inzulinová rezistence*

Psychiatrické poruchy

Velmi vzácné: nespavost*

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy (4,4 %), letargie (1,1 %), závratě (2,6 %)

Vzácné: parestézie*

Cévní poruchy

Vzácné: hypertenze*

Gastrointestinální poruchy

Časté: zvracení (1,1 %), bolest břicha (1,1 %)

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: porucha pigmentace (1,1 %)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: artralgie (1,1 %), bolest končetin (5,1 %)

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi vzácné: gynekomastie*

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: otok v místě aplikace injekce (30,8 %)

Časté: bolest v místě aplikace injekce (9,9 %), změna barvy v místě aplikace injekce (8,8 %), erytém v místě aplikace injekce (7,7 %), uzlík v místě aplikace injekce (4,4 %), reakce v místě aplikace injekce (1,1 %), zvýšení teploty v místě aplikace injekce (1,1 %), pyrexie (2,6 %), edém (lokální a generalizovaný)*

Vyšetření

Časté: snížení hladiny kortizolu v krvi (2,2 %)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě aplikace injekce

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u dětí byly reakce v místě aplikace injekce, z nichž většina byla mírné až středně závažné intenzity. Několik pacientů ukončilo léčbu v důsledku reakcí v místě aplikace injekce.

Imunogenicitá

V pivotalní pediatrické studii byly získány protilátkové odpovědi na somatropin při dvou nebo více po sobě jdoucích návštěvách u 33 % pacientů. Nebyl pozorován žádný účinek na bezpečnost. Není pravděpodobné, že protilátkové odpovědi na léčbu přípravkem Somatropin Biopartners budou klinicky významné.

S ohledem na protilátky proti proteinům hostitelských buněk byly u některých pacientů léčených tímto léčivým přípravkem zjištěny nižší titry protilátek proti proteinům *S. cerevisiae*, které byly podobné hladinám u normální neléčené populace. Tvorba těchto protilátek s nízkou vazebnou kapacitou není pravděpodobně klinicky významná.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Akutní předávkování může zpočátku vést k hypoglykémii a následně k hyperglykémii. V důsledku prodlouženého uvolňování tohoto léčivého přípravku je možné očekávat maximální hladiny růstového hormonu asi 15 hodin po aplikaci injekce, viz bod 5.2. Dlouhodobé předávkování by mohlo způsobit známky a symptomy akromegalie, shodné se známými účinky nadbytku hGH.

Léčba je symptomatická a podpůrná. Pro předávkování somatropinem není k dispozici antidotum. Po předávkování se doporučuje sledovat funkci štítné žlázy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypofyzární a hypotalamické hormony a analogy. Somatropin a agonisté somatropinu, ATC kód: H01AC01

Somatropin v tomto léčivém přípravku je polypeptidový hormon vyrobený technologií rekombinace DNA. Skládá se ze 191 aminokyselin s molekulární hmotností 22 125 daltonů. Sekvence aminokyselin v léčivé látce je identická s aminokyselinovou sekvencí hGH hypofyzárního původu. Somatropin je syntetizován v buňkách kvasinky (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mechanismus účinku

Biologické účinky somatropinu jsou ekvivalentní s účinky hGH hypofyzárního původu.

Nejvýznamnějším účinkem somatotropinu u dětí je, že stimuluje růstové ploténky dlouhých kostí. Navíc stimuluje buněčnou proteosyntézu a retenci dusíku.

Farmakodynamické účinky

Somatropin stimuluje metabolismus lipidů; zvyšuje hladinu mastných kyselin a lipoproteinových cholesterolů s vysokou hustotou (HDL) v plazmě a snižuje hladinu celkového cholesterolu v plazmě.

Terapie somatotropinem má příznivý účinek na stavbu těla u pacientů s GHD, u kterých redukuje tělesné zásoby tuků a zvyšuje hmotnost svalové části. Dlouhodobá léčba pacientů s nedostatkem růstového hormonu zvyšuje denzitu kostí.

Somatropin může vyvolat inzulínovou rezistenci. Velké dávky somatotropinu mohou zhoršovat glukózovou toleranci.

Klinická účinnost a bezpečnost

V multicentrické, randomizované, paralelní studii fáze III bylo 178 dětí ve věku 3 až 12 let s organickou a/nebo idiopatickou GHD randomizováno buď do týdenního podávání přípravku Somatropin Biopartners (0,5 mg/kg/týden) nebo denního podávání rekombinantního hGH (0,03 mg/kg/den) po dobu 12 měsíců. Výsledky prokázaly, že týdně aplikovaný přípravek Somatropin Biopartners není horší než denně aplikovaný rekombinantní hGH s ohledem na primární cílový ukazatel rychlost růstu po 12 měsících. Podobné výsledky byly dosaženy u všech dalších hodnocených parametrů, včetně SDS růstu (skóre standardní odchylky), dozrávání kostí, IGF-I a IGF-BP-3. U dětí, které dostávaly přípravek Somatropin Biopartners byl pozorován vyšší výskyt (nezávažných) reakcí v místě aplikace injekce a vyšší výskyt tvorby (neutralizačních) protilátek proti somatotropinu ve srovnání s dětmi s denním podáváním rekombinantního růstového hormonu (viz také body 4.4 a 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po opakovaném týdenním podkožním podání průměrné dávky 0,5 mg/kg somatotropinu s prodlouženým účinkem u prepubertálních dětí s deficiencí růstového hormonu byly hodnoty $C_{\max}$ a $t_{\max}$ hGH v plasmě přibližně 60,7 ng/ml a 12,0 h, v uvedeném pořadí. Obecně se $C_{\max}$ a $t_{\max}$ zvýšily přibližně úměrně s dávkou v dávkovacím rozmezí 0,2 až 0,7 mg/mg u prepubertálních dětí s deficiencí růstového hormonu. Zdánlivý terminální biologický poločas byl asi 7,4 hodiny u dětí, což pravděpodobně odráží pomalou absorpci z místa aplikace injekce.

$t_{\max}$ se objevila později a eliminační poločas byl delší po podání přípravku Somatropin Biopartners než u předchozího podání přípravků s okamžitým uvolňováním jednou denně stejným pacientům, což odráží pomalejší a prodloužené uvolňování hGH z místa aplikace injekce přípravku Somatropin Biopartners.

Distribuce

Po vícečetném dávkování tohoto přípravku nebyla pozorována žádná akumulace hGH.

Biotransformace/eliminace

Metabolismus hGH zahrnuje klasický katabolismus proteinu v játrech a ledvinách.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické farmakokinetické a farmakodynamické studie u psů a mláďat opic prokázaly, že Somatropin Biopartners uvolňoval rekombinantní hGH postupně a zvyšoval hladinu IGF-I v séru během prodlouženého období 5-6 dnů.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie se zvířaty s tímto léčivým přípravkem nejsou dostatečné k vyhodnocení potenciálu reprodukční toxicity. Studie reprodukční toxicity provedené s dalšími somatropinovými léčivými přípravky neprokázaly zvýšené riziko nežádoucích účinků na embryo nebo plod. Dávky přesahující terapeutické dávky u člověka prokázaly nežádoucí účinky na reprodukční funkci u samců a samic potkanů a u psů, což je dáno pravděpodobně narušením hormonální regulace. U králíků a opic nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky.

Dlouhodobé studie kancerogenity se s přípravkem Somatropin Biopartners neprováděly. Neexistují žádné specifické studie lokální tolerance u zvířat po podání subkutánní injekce, ale dostupná data ze studií opakované toxicity ukazují na tvorbu otoku a zánětlivého infiltrátu v místě vpichu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Natrium-hyaluronát

Vaječné fosfolipidy

Dihydrogenfosforečnan sodný

Hydrogenfosforečnan sodný

Rozpouštědlo:

Střední nasycené triacylglyceroly

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po rekonstituci: Z mikrobiologického hlediska musí být tento přípravek použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek: Injekční lahvička (sklo typ I) uzavřená pryžovou zátkou (butyl) a světle zeleným flip-off víčkem (hliník a plast).

Rozpouštědlo: Injekční lahvička (sklo typ I) uzavřená pryžovou zátkou (butyl) a flip-off víčkem (hliník a plast).

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 10 mg somatropinu; jedna injekční lahvička s rozpouštědlem obsahuje 1,5 ml tekutiny.

Velikosti balení:

1 injekční lahvička s práškem a 1 injekční lahvička s rozpouštědlem.

4 injekční lahvičky s práškem a 4 injekční lahvičky s rozpouštědlem.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituce

Přípravek Somatropin Biopartners 10 mg by měl být rekonstituován s 0,7 ml rozpouštědla.

Suspenze by měla být homogenní a bílá.

10mg injekční lahvička obsahuje přeplněný somatropin ve formě prášku, aby bylo možné natáhnout až 10 mg (0,5 mg suspenze) somatropinu při rekonstituci.

Jedna injekční lahvička je pouze na jedno použití.

Rekonstituce a ředění se provádí pomocí aseptických technik pro zajištění sterility připravené suspenze. Injekční lahvička s rozpouštědlem se zahřeje na pokojovou teplotu a injekční lahvičku s práškem je třeba poklepat a protřepat pro zajištění volného pohybu prášku. Po odstranění ochranných víček z horní části obou injekčních lahviček se očistí pryžové zátky pomocí tamponu namočeného v alkoholu. Pro natažení rozpouštědla z injekční lahvičky s rozpouštědlem se použije injekční stříkačka se stupnicí po 1 ml s jehlou 19G nebo větší. Injekční stříkačku je třeba naplnit takovým objemem vzduchu, který odpovídá požadovanému objemu rozpouštědla na injekci a vzduchem aplikovaným v injekci do injekční lahvičky s rozpouštědlem pro usnadnění natažení rozpouštědla. Injekční lahvička i se zavedeným hrotem jehly injekční stříkačky do rozpouštědla se obrátí dnem vzhůru. Pro odstranění malých bublin vzduchu jemně na injekční stříkačku poklepejte. Jemně tlačte na píst a vytlačte všechny vzduchové bubliny z injekční stříkačky a jehly. Injekční stříkačku naplňte správným objemem rozpouštědla pro injekci, jak je uvedeno výše a následně jehlu injekční stříkačky z injekční lahvičky vytáhněte. Žádné zbývající rozpouštědlo by nemělo být použito pro druhou přípravu.

Držte jehlu proti vnitřní stěně injekční lahvičky a celý obsah injekční stříkačky injikujte do injekční lahvičky s práškem. Aniž byste se dotkli pryžové zátky, důkladně s injekční lahvičkou zakružte, dokud se obsah úplně nerozpustí. To obvykle trvá přibližně 60 sekund, ale může to trvat až 90 sekund. Kroužení zastavte pouze tehdy, jakmile se zdá být suspenze homogenní, bílá a až se veškerý prášek na dně rozpustí. Po rekonstituci by měl být léčivý přípravek ihned použitý předtím, než se suspenze usadí. Pokud není použit ihned, musí se suspenze znovu rekonstituovat kroužením těsně před aplikací injekce. Příslušný objem se natáhne do sterilní injekční stříkačky pomocí sterilní jehly 26G: Injekční lahvička i se zavedenou injekční stříkačkou s hrotem jehly ponořeným do suspenze se obrátí dnem vzhůru a pak se suspenze pomalu natáhne. Pro odstranění malých bublin vzduchu jemně na injekční stříkačku poklepejte. Prášek by se měl homogenně suspendovat v injekčním vehikulu před jeho podáním. Injekční stříkačku držte ve

vzpřímené poloze a jemně zatlačte na píst, dokud se neobjeví malá kapka suspenze na konci jehly. Místo aplikace injekce se očistí pomocí tamponu namočeného v alkoholu a suspenze se aplikuje v injekci po dobu 5 sekund.

Podrobné informace o způsobu podávání tohoto léčivého přípravku jsou uvedeny v části 3 příbalové informace.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Německo
Tel. +49 (0) 7121 948 7756
Fax. +49 (0) 7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/849/004
EU/1/13/849/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 05. srpen 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Somatropin Biopartners 20 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje somatropinum* 20 mg (odpovídá 60 IU).

1 ml rekonstituované suspenze obsahuje 20 mg somatropinum (20 mg/ml).

*vytvořený v buňkách *Saccharomyces cerevisiae* technologií rekombinace DNA

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem.

Bílý nebo téměř bílý prášek. Rozpouštědlo je čirá, olejovitá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Somatropin Biopartners je indikován u dětí a dospívajících ve věku od 2 do 18 let jako dlouhodobá léčba poruchy růstu v důsledku nedostatečné sekrece endogenního růstového hormonu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Diagnózu a terapii tímto léčivým přípravkem mají zahájit a sledovat lékaři s dostatečnými zkušenostmi v diagnostice a léčbě pacientů s deficiencí růstového hormonu (GHD, growth hormone deficiency).

Dávkování

Doporučená a maximální dávka je 0,5 mg/kg/týden a tato dávka by neměla být překročena. U dětí by měl být Somatropin Biopartners podáván subkutánně v koncentraci 20 mg/ml. Návod pro dávkování je uveden v tabulce níže.

Doporučuje se, aby maximální objem injekce 1 ml na místo aplikace injekce, což odpovídá dávce 20 mg somatropinu, nebyl překročen.

U dětí s tělesnou hmotností do 20 kg je k dispozici Somatropin Biopartners 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem.

Maximální objem somatropinu, který lze získat v jedné injekční lahvičce suspense, je 20 mg, což je dostatečné pro podání u dětí s tělesnou hmotností do 40 kg. Pro děti s tělesnou hmotností nad 40 kg je možné použít dvě injekční lahvičky (10mg a 20mg injekční lahvička nebo dvě 20mg injekční lahvičky)

podle tělesné hmotnosti, jak je uvedeno v tabulce níže. Maximální objem injekce na místo aplikace injekce by neměl překročit 1 ml. Proto u dětí s tělesnou hmotností nad 40 kg musí být celkový objem injekce rozdělen do stejných dílů mezi dvěma místy aplikace injekce, jelikož je třeba více než 1 ml suspenze.

Konverze z tělesné hmotnosti pacienta na dávku, počet injekčních lahviček, celkový objem injekce a počet injekcí u pediatrických pacientů

Tělesná hmotnost pacienta (kg)	Dávka (mg)	Injekční lahvičky a rozpouštědlo nutné pro přípravku jedné dávky *	Objem injekce (ml)	Počet injekcí na dávku
4	2	Jedna 10mg injekční lahvička rekonstituovaná s 0,7 ml	0,1	1
6	3		0,15	
8	4		0,2	
10	5		0,25	
12	6		0,3	
14	7		0,35	
16	8		0,4	
18	9		0,45	
20	10		0,5	
22	11	Jedna 20mg injekční lahvička rekonstituovaná s 1,2 ml	0,55	
24	12		0,6	
26	13		0,65	
28	14		0,7	
30	15		0,75	
32	16		0,8	
34	17		0,85	
36	18		0,9	
38	19		0,95	
40	20		1,0	
42	21	Jedna 10mg injekční lahvička rekonstituovaná s 0,7 ml a jedna 20mg injekční lahvička rekonstituovaná s 1,2 ml	1,05	2
44	22		1,1	
46	23		1,15	
48	24		1,2	
50	25		1,25	
52	26		1,3	
54	27		1,35	
56	28		1,4	
58	29		1,45	
60	30		1,5	
62	31	Dvě 20mg injekční lahvičky každá rekonstituovaná s 1,2 ml	1,55	
64	32		1,6	
66	33		1,65	
68	34		1,7	
70	35		1,75	
72	36		1,8	
74	37		1,85	
76	38		1,9	
78	39		1,95	
80	40		2,0	

* Jedna injekční lahvička obsahuje přeplněný prášek somatotropinu pro umožnění natažení požadovaného množství somatotropinu při jeho rekonstituci (viz bod 6.6).

Léčba tímto léčivým přípravkem by měla pokračovat do dosažení konečné tělesné výšky nebo do uzavření epifýz.

Pokud GHD s rozvojem v dětství přetrvává do dospělosti, měla by léčba pokračovat do dosažení plného somatického vývoje (např. tělesná konstituce, kostní hmota). Pro monitorování je dosažení normální maximální kostní hmoty definované jako T skóre > -1 (tj. standardizovaná až průměrná maximální kostní masa u dospělého měřená pomocí duální energetické rentgenové absorbometrie při zvážení pohlaví a etnického původu) jedním z terapeutických cílů během přechodné fáze. Jakmile je u pacientů dosaženo normální maximální kostní hmoty, mohou být převedeni, pokud je to klinicky indikováno, na přípravek Somatropin Biopartners pro dospělé s dodržováním dávkování pro dospělé.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin/jater

K dispozici nejsou žádné informace u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater a není možné poskytnout zvláštní doporučení pro dávkování.

Pediatrická populace (do 2 let věku)

Přípravek Somatropin Biopartners by neměl být používán u malých dětí do 2 let věku.

Způsob podání

Pacient nebo pečovatel by měli být proškoleni, aby bylo zajištěno, že rozumí postupu podání dávky předtím, než (si) sami budou moci injekci podat.

Somatropin Biopartners se podává cestou subkutánní injekce jednou týdně. Po rekonstituci by měla být injekce podána okamžitě.

Podkožní injekce by měla být vždy podána ve stejnou denní dobu, aby se zvýšila compliance a místo aplikace injekce je nutné měnit, aby nedošlo k lipoatrofii.

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Somatropin se nesmí užívat, je-li prokázáno aktivní nádorové onemocnění. Intrakraniální nádory nesmí být aktivní a před zahájením léčby růstovým hormonem musí být dokončena onkologická léčba. Je-li prokázán růst nádoru, léčba se musí přerušit.
- Somatropin se nesmí používat k podpoře růstu u dětí s uzavřenými epifýzami.
- Léčba somatropinem nesmí být zahajována u pacientů s akutním závažným onemocněním způsobeným komplikacemi po otevřených operacích srdce a břicha, s vícečetnými poraněními při nehodě nebo pacienti s akutním respiračním selháním nebo podobnými stavy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Malignity

Pacienti s předchozími malignitami by měli být pravidelně vyšetřováni pro kontrolu progresu nebo recidivy.

U pediatrických pacientů nejsou žádné důkazy, že substituce růstovým hormonem ovlivňuje opakovaný výskyt nebo opakovaný růst intrakraniálních novotvarů, ale standardní klinická praxe vyžaduje pravidelné zobrazení hypofýzy u pacientů s anamnézou hypofýzární patologie. U těchto pacientů je doporučen výchozí snímek před zahájením substituční léčby růstovým hormonem.

Existuje zvýšené riziko, že u pediatrických pacientů s předchozími malignitami se vyvine druhý novotvar při léčbě růstovým hormonem, zvláště pokud léčba primární malignity zahrnovala radioterapii. Tito pacienti by měli být informováni o rizicích před zahájením léčby.

Benigní intrakraniální hypertenze

V případech silné nebo opakující se bolesti hlavy, problémů s viděním, nauzey a/nebo zvracení se doporučuje provést fundoskopické vyšetření k vyloučení edému papily. Pokud se edém papily potvrdí, je třeba zvážit diagnózu benigní intrakraniální hypertenze, a v případě potřeby se má léčba růstovým hormonem přerušit. V současné době neexistuje dostatek poznatků, na základě kterých by bylo možno zavést doporučení pro klinické rozhodování u pacientů poté, co intrakraniální hypertenze ustoupila. Pokud se opětovně zahájí léčba růstovým hormonem, je nutné pečlivě sledovat, zda se neobjeví symptomy intrakraniální hypertenze.

Inzulínová senzitivita

Jelikož lidský růstový hormon (hGH) může vyvolat stav inzulínové rezistence a hyperglykémie, je nutno pacienty léčené somatropinem sledovat, aby se včas odhalily známky glukózové intolerance. U pacientů s již manifestním diabetem mellitem může být nutná úprava antidiabetické léčby při zahájení léčby somatropinem. Pacienti s diabetem, intolerancí glukózy nebo dalšími rizikovými faktory diabetu by měli být během léčby somatropinem pečlivě sledováni.

Funkce štítné žlázy

Růstový hormon zvyšuje extratyroidální konverzi T4 na T3, což může vést ke snížení hladiny T4 v séru a zvýšení koncentrace T3 v séru. U pacientů s centrální subklinickou hypotyreózou se může vyvinout hypotyreóza po zahájení léčby růstovým hormonem. Nedostatečná léčba hypotyreózy může zabránit optimální odpovědi na somatropin.

U pacientů s hypopituitarismem na substituční léčbě tyroxinem se může vyvinout hyperpituitarismus. U všech pacientů je tudíž třeba pečlivě sledovat funkci štítné žlázy.

Adrenální funkce

Léčba růstovým hormonem může podpořit vývoj adrenální insuficience a potenciálně fatální adrenální krize u pacientů s organickou GHD nebo idiopatickým panhypopituitarismem. Je tudíž zásadní vyhodnotit výchozí a stresové dávky glukokortikoidů, které může být nutné upravit při zahájení léčby růstovým hormonem.

Další opatření

Tento léčivý přípravek není indikován k léčbě pacientů s poruchou růstu z důvodu Prader-Williho syndromu, pokud nemají také diagnózu GHD. Byly podány zprávy o spánkové apnoe a náhlém úmrtí po zahájení léčby růstovým hormonem u pacientů s Prader-Williho syndromem, kteří měli jeden nebo více z následujících rizikových faktorů: těžká obezita, obstrukce horních cest dýchacích nebo spánková apnoe v anamnéze, nebo neidentifikovanou respirační infekci.

Po náhodné intramuskulární injekci se může vyvinout hypoglykémie.

U pediatrických pacientů s endokrinními poruchami, včetně GHD, může mnohem častěji dojít ke sklouznutí hlavic femorálních epifýz. Každé dítě, které začne během terapie růstovým hormonem kulhat, se musí vyšetřit.

Doporučená týdenní dávka u dětí (tj. 0,5 mg/kg/týden) by neměla být překročena, protože u vyšších dávek v této skupině pacientů jsou k dispozici omezené zkušenosti.

Leukémie

Leukémie byla hlášena u malého počtu pacientů s GHD, z nichž někteří byli léčeni somatropinem. Nejsou však k dispozici žádné údaje, že výskyt leukémie se zvyšuje u pacientů léčených růstovým hormonem bez predispozičních faktorů.

Skolióza

Progrese skoliózy se může objevit u pacientů s rychlým růstem. Protože somatropin zvyšuje rychlost růstu, měli by být pacienti, kteří mají skoliózu v anamnéze a jsou léčeni somatropinem, monitorováni s ohledem na progresi skoliózy. Bylo prokázáno, že somatropin zvyšuje výskyt nebo závažnost skoliózy.

Protilátky

U některých pacientů se mohou vyvinout protilátky proti tomuto léčivému přípravku. Somatropin Biopartners zvýšil tvorbu protilátek asi u 33 % pediatrických pacientů. Vazebná kapacita těchto protilátek byla nízká a nesouvisela s žádnými klinickými důsledky. Vyšetření protilátek proti somatropinu může být zváženo u pacientů, kteří nereagují na léčbu z nevysvětlitelného důvodu.

Reakce v místě aplikace injekce

Reakce v místě aplikace injekce, většinou otok v místě aplikace injekce, byly hlášeny přibližně u 43 % pediatrických pacientů. Několik pacientů ukončilo léčbu v důsledku reakcí v místě aplikace injekce, viz bod 4.8.

Pomocné látky

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nadměrná terapie glukokortikoidy inhibuje účinek hGH na podporu růstu. U pacientů užívajících současně glukokortikoidy by se měla dávka pečlivě upravit, aby nedošlo k inhibičnímu účinku na růst.

Růstový hormon zvyšuje extratyroidální konverzi tyroxinu (T4) na trijodtyronin (T3) a může odhalit centrální hypotyreózu. Může být proto nutné zahájit nebo upravit substituční léčbu tyroxinem.

Růstový hormon snižuje konverzi kortizonu na kortizol a může odhalit dříve neobjevený centrální hypoadrenalismus nebo způsobit, že nízké dávky substituční léčby glukokortikoidem budou neúčinné.

Pacienti užívající inzulín k léčbě diabetu mellitu mají být během léčby somatropinem pečlivě sledováni. Protože hGH může indukovat inzulínovou rezistenci, může být nutná úprava dávky inzulínu.

Podávání somatropinu může zvyšovat clearance látek, o kterých je známo, že jsou metabolizované pomocí izoenzymů cytochromu P450. Může se zvýšit clearance látek metabolizovaných pomocí cytochromu

P450 3A4 (např. pohlavní steroidy, kortikosteroidy, antikonvulziva a cyklosporin), což může mít za následek nižší plazmatické hladiny těchto látek. Klinický význam tohoto jevu není znám.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Podávání přípravku Somatropin Biopartners se u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Těhotenství

Údaje o podávání tohoto léčivého přípravku těhotným ženám nejsou k dispozici. Velmi omezené údaje o expozici dalším přípravkům obsahujícím somatropin v časném těhotenství neukázaly nežádoucí výsledek těhotenství. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3).

Během normálního těhotenství hladiny hypofyzárního růstového hormonu výrazně klesly po 20 týdnech gestace a byly do 30 týdnů téměř kompletně nahrazeny placentárním růstovým hormonem. Z toho pohledu není pravděpodobné, že by pokračující substituční léčba somatropinem byla nutná u žen s deficitem růstového hormonu ve třetím trimestru těhotenství. Podávání přípravku Somatropin Biopartners v těhotenství se nedoporučuje.

Kojení

U kojících žen nebyly provedeny žádné klinické studie s přípravkem Somatropin Biopartners. Není známo, zda se somatropin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka, avšak absorpce intaktního proteinu z gastrointestinálního traktu kojence není pravděpodobná. Při podávání tohoto léčivého přípravku kojícím ženám je nutná opatrnost.

Fertilita

Studie na zvířatech s jinými přípravky obsahujícími somatropin prokázaly nežádoucí účinky, ale dostupné neklinické údaje nejsou považovány za dostatečné pro potvrzení závěrů pro použití u člověka (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Somatropin nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Klinické studie zahrnovaly přibližně 530 pacientů léčených přípravkem Somatropin Biopartners. Pokud se nežádoucí účinky vyskytly, byly přechodné a jejich závažnost byla obecně mírná až středně závažná. Bezpečnostní profil přípravku Somatropin Biopartners obecně odpovídá dobře známému bezpečnostnímu profilu přípravků obsahujících růstový hormon podávaných denně. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly reakce v místě aplikace injekce, periferní edém, bolest hlavy, myalgie, artralgie, parestézie, hypotyreóza a snížení hladiny volného tyroxinu.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány při léčbě přípravkem Somatropin Biopartners ve 12 měsíční kontrolované, srovnávací klinické studii u 178 dosud neléčených pediatrických pacientů

s poruchou růstu v důsledku nedostatečné sekrece endogenního růstového hormonu a ve studii pro zjištění dávky. Další zprávy na základě publikovaných informací pro denní léčbu růstovým hormonem jsou označeny hvězdičkami.

Frekvence níže uvedených nežádoucích účinků je definována dle následujících kritérií: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

Poruchy imunitního systému

Velmi časté: tvorba protilátek proti růstovému hormonu (33 %), viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“ v části „Imunogenicita“.

Endokrinní poruchy

Časté: hyperkortizolismus (7,7 %), hypotyreóza (2,2 %), adrenální kortikální insuficience (3,3 %), hypotyreóza sekundárně k deficienci TSH (2,6 %), snížení hladiny volného tyroxinu (4,4 %), zvýšení hladiny TSH v krvi (2,2 %)

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: mírná hyperglykémie*

Není známo: inzulinová rezistence*

Psychiatrické poruchy

Velmi vzácné: nespavost*

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy (4,4 %), letargie (1,1 %), závratě (2,6 %)

Vzácné: parestézie*

Cévní poruchy

Vzácné: hypertenze*

Gastrointestinální poruchy

Časté: zvracení (1,1 %), bolest břicha (1,1 %)

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: porucha pigmentace (1,1 %)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: artralgie (1,1 %), bolest končetin (5,1 %)

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi vzácné: gynekomastie*

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: otok v místě aplikace injekce (30,8 %)

Časté: bolest v místě aplikace injekce (9,9 %), změna barvy v místě aplikace injekce (8,8 %), erytém v místě aplikace injekce (7,7 %), uzlík v místě aplikace injekce (4,4 %), reakce v místě aplikace injekce (1,1 %), zvýšení teploty v místě aplikace injekce (1,1 %), pyrexie (2,6 %), edém (lokální a generalizovaný)*

Vyšetření

Časté: snížení hladiny kortizolu v krvi (2,2 %)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce v místě aplikace injekce

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u dětí byly reakce v místě aplikace injekce, z nichž většina byla mírné až středně závažné intenzity. Několik pacientů ukončilo léčbu v důsledku reakcí v místě aplikace injekce.

Imunogenicitá

V pivotalní pediatrické studii byly získány protilátkové odpovědi na somatropin při dvou nebo více po sobě jdoucích návštěvách u 33 % pacientů. Nebyl pozorován žádný účinek na bezpečnost. Není pravděpodobné, že protilátkové odpovědi na léčbu přípravkem Somatropin Biopartners budou klinicky významné.

S ohledem na protilátky proti proteinům hostitelských buněk byly u některých pacientů léčených tímto léčivým přípravkem zjištěny nižší titry protilátek proti proteinům *S. cerevisiae*, které byly podobné hladinám u normální neléčené populace. Tvorba těchto protilátek s nízkou vazebnou kapacitou není pravděpodobně klinicky významná.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Akutní předávkování může zpočátku vést k hypoglykémii a následně k hyperglykémii. V důsledku prodlouženého uvolňování tohoto léčivého přípravku je možné očekávat maximální hladiny růstového hormonu asi 15 hodin po aplikaci injekce, viz bod 5.2. Dlouhodobé předávkování by mohlo způsobit známky a symptomy akromegalie, shodné se známými účinky nadbytku hGH.

Léčba je symptomatická a podpůrná. Pro předávkování somatropinem není k dispozici antidotum. Po předávkování se doporučuje sledovat funkci štítné žlázy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypofyzární a hypotalamické hormony a analogy. Somatropin a agonisté somatropinu, ATC kód: H01AC01

Somatropin v tomto léčivém přípravku je polypeptidový hormon vyrobený technologií rekombinace DNA. Skládá se ze 191 aminokyselin s molekulární hmotností 22 125 daltonů. Sekvence aminokyselin v léčivé látce je identická s aminokyselinovou sekvencí hGH hypofyzárního původu. Somatropin je syntetizován v buňkách kvasinky (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mechanismus účinku

Biologické účinky somatropinu jsou ekvivalentní s účinky hGH hypofyzárního původu.

Nejvýznamnějším účinkem somatotropinu u dětí je, že stimuluje růstové ploténky dlouhých kostí. Navíc stimuluje buněčnou proteosyntézu a retenci dusíku.

Farmakodynamické účinky

Somatropin stimuluje metabolismus lipidů; zvyšuje hladinu mastných kyselin a lipoproteinových cholesterolů s vysokou hustotou (HDL) v plazmě a snižuje hladinu celkového cholesterolu v plazmě.

Terapie somatotropinem má příznivý účinek na stavbu těla u pacientů s GHD, u kterých redukuje tělesné zásoby tuků a zvyšuje hmotnost svalové části. Dlouhodobá léčba pacientů s nedostatkem růstového hormonu zvyšuje denzitu kostí.

Somatropin může vyvolat inzulínovou rezistenci. Velké dávky somatotropinu mohou zhoršovat glukózovou toleranci.

Klinická účinnost a bezpečnost

V multicentrické, randomizované, paralelní studii fáze III bylo 178 dětí ve věku 3 až 12 let s organickou a/nebo idiopatickou GHD randomizováno buď do týdenního podávání přípravku Somatropin Biopartners (0,5 mg/kg/týden) nebo denního podávání rekombinantního hGH (0,03 mg/kg/den) po dobu 12 měsíců. Výsledky prokázaly, že týdně aplikovaný přípravek Somatropin Biopartners není horší než denně aplikovaný rekombinantní hGH s ohledem na primární cílový ukazatel rychlost růstu po 12 měsících. Podobné výsledky byly dosaženy u všech dalších hodnocených parametrů, včetně SDS růstu (skóre standardní odchylky), dozrávání kostí, IGF-I a IGF-BP-3. U dětí, které dostávaly přípravek Somatropin Biopartners byl pozorován vyšší výskyt (nezávažných) reakcí v místě aplikace injekce a vyšší výskyt tvorby (neutralizačních) protilátek proti somatotropinu ve srovnání s dětmi s denním podáváním rekombinantního růstového hormonu (viz také body 4.4 a 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po opakovaném týdenním podkožním podání průměrné dávky 0,5 mg/kg somatotropinu s prodlouženým účinkem u prepubertálních dětí s deficiencí růstového hormonu byly hodnoty $C_{\max}$ a $t_{\max}$ hGH v plasmě přibližně 60,7 ng/ml a 12,0 h, v uvedeném pořadí. Obecně se $C_{\max}$ a $t_{\max}$ zvýšily přibližně úměrně s dávkou v dávkovacím rozmezí 0,2 až 0,7 mg/kg u prepubertálních dětí s deficiencí růstového hormonu. Zdánlivý terminální biologický poločas byl asi 7,4 hodiny u dětí, což pravděpodobně odráží pomalou absorpci z místa aplikace injekce.

$t_{\max}$ se objevila později a eliminační poločas byl delší po podání přípravku Somatropin Biopartners než u předchozího podání přípravků s okamžitým uvolňováním jednou denně stejným pacientům, což odráží pomalejší a prodloužené uvolňování hGH z místa aplikace injekce přípravku Somatropin Biopartners.

Distribuce

Po vícečetném dávkování tohoto přípravku nebyla pozorována žádná akumulace hGH.

Biotransformace/eliminace

Metabolismus hGH zahrnuje klasický katabolismus proteinu v játrech a ledvinách.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické farmakokinetické a farmakodynamické studie u psů a mláďat opic prokázaly, že Somatropin Biopartners uvolňoval rekombinantní hGH postupně a zvyšoval hladinu IGF-I v séru během prodlouženého období 5-6 dnů.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie se zvířaty s tímto léčivým přípravkem nejsou dostatečné k vyhodnocení potenciálu reprodukční toxicity. Studie reprodukční toxicity provedené s dalšími somatropinovými léčivými přípravky neprokázaly zvýšené riziko nežádoucích účinků na embryo nebo plod. Dávky přesahující terapeutické dávky u člověka prokázaly nežádoucí účinky na reprodukční funkci u samců a samic potkanů a u psů, což je dáno pravděpodobně narušením hormonální regulace. U králíků a opic nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky.

Dlouhodobé studie kancerogenity se s přípravkem Somatropin Biopartners neprováděly. Neexistují žádné specifické studie lokální tolerance u zvířat po podání subkutánní injekce, ale dostupná data ze studií opakované toxicity ukazují na tvorbu otoku a zánětlivého infiltrátu v místě vpichu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Natrium-hyaluronát

Vaječné fosfolipidy

Dihydrogenfosforečnan sodný

Hydrogenfosforečnan sodný

Rozpouštědlo:

Střední nasycené triacylglyceroly

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po rekonstituci: Z mikrobiologického hlediska musí být tento přípravek použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3

6.5 Druh obalu a obsah balení

Prášek: Injekční lahvička (sklo typ I) uzavřená pryžovou zátkou (butyl) a zeleným flip-off víčkem (hliník a plast).

Rozpouštědlo: Injekční lahvička (sklo typ I) uzavřená pryžovou zátkou (butyl) a flip-off víčkem (hliník a plast).

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 20 mg somatropinu; jedna injekční lahvička s rozpouštědlem obsahuje 1,5 ml tekutiny.

Velikosti balení:

1 injekční lahvička s práškem a 1 injekční lahvička s rozpouštědlem.

4 injekční lahvičky s práškem a 4 injekční lahvičky s rozpouštědlem.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituce

Přípravek Somatropin Biopartners 20 mg by měl být rekonstituován s 1,2 ml rozpouštědla.

Suspenze by měla být homogenní a bílá.

20mg injekční lahvička obsahuje přeplněný somatropin ve formě prášku, aby bylo možné natáhnout až 20 mg (1 ml suspenze) somatropinu při rekonstituci.

Jedna injekční lahvička je pouze na jedno použití.

Rekonstituce a ředění se provádí pomocí aseptických technik pro zajištění sterility připravené suspenze. Injekční lahvička s rozpouštědlem se zahřeje na pokojovou teplotu a injekční lahvičku s práškem je třeba poklepat a protřepat pro zajištění volného pohybu prášku. Po odstranění ochranných víček z horní části obou injekčních lahviček se očistí pryžové zátky pomocí tamponu namočeného v alkoholu. Pro natažení rozpouštědla z injekční lahvičky s rozpouštědlem se použije injekční stříkačka se stupnicí po 1 ml s jehlou 19G nebo větší. Injekční stříkačku je třeba naplnit takovým objemem vzduchu, který odpovídá požadovanému objemu rozpouštědla na injekci a vzduchem aplikovaným v injekci do injekční lahvičky s rozpouštědlem pro usnadnění natažení rozpouštědla. Injekční lahvička i se zavedeným hrotem jehly injekční stříkačky do rozpouštědla se obrátí dnem vzhůru. Pro odstranění malých bublin vzduchu jemně na injekční stříkačku poklepejte. Jemně tlačte na píst a vytlačte všechny vzduchové bubliny z injekční stříkačky a jehly. Injekční stříkačku naplňte správným objemem rozpouštědla pro injekci, jak je uvedeno výše a následně jehlu injekční stříkačky z injekční lahvičky vytáhněte. Žádné zbývající rozpouštědlo by nemělo být použito pro druhou přípravu.

Držte jehlu proti vnitřní stěně injekční lahvičky a celý obsah injekční stříkačky injikujte do injekční lahvičky s práškem. Aniž byste se dotkli pryžové zátky, důkladně s injekční lahvičkou zakružte, dokud se obsah úplně nerozpustí. To obvykle trvá přibližně 60 sekund, ale může to trvat až 90 sekund. Kroužení zastavte pouze tehdy, jakmile se zdá být suspenze homogenní, bílá a až se veškerý prášek na dně rozpustí. Po rekonstituci by měl být léčivý přípravek ihned použitý předtím, než se suspenze usadí. Pokud není použit ihned, musí se suspenze znovu rekonstituovat kroužením těsně před aplikací injekce. Příslušný objem se natáhne do sterilní injekční stříkačky pomocí sterilní jehly 26G: Injekční lahvička i se zavedenou injekční stříkačkou s hrotem jehly ponořeným do suspenze se obrátí dnem vzhůru a pak se suspenze pomalu natáhne. Pro odstranění malých bublin vzduchu jemně na injekční stříkačku poklepejte. Prášek by se měl homogenně suspendovat v injekčním vehikulu před jeho podáním. Injekční stříkačku držte ve

vzpřímené poloze a jemně zatlačte na píst, dokud se neobjeví malá kapka suspenze na konci jehly. Místo aplikace injekce se očistí pomocí tamponu namočeného v alkoholu a suspenze se aplikuje v injekci po dobu 5 sekund.

Podrobné informace o způsobu podávání tohoto léčivého přípravku jsou uvedeny v části 3 příbalové informace.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Německo
Tel. +49 (0) 7121 948 7756
Fax.+49 (0) 7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/849/006
EU/1/13/849/007

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 05. srpen 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

LG Life Sciences, Ltd.
129, Seokam-ro
Iksan-si, Jeollabuk-do
Jižní Korea

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

BIOTON S.A.
Macierzysz, 12, Poznanska, Str.,
05-850 Ozarow Mazowiecki,
Polsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst.7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL SOMATROPIN BIOPARTNERS 2 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Somatropin Biopartners 2 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem
somatropinum
Pro dospělé

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje somatropinum 2 mg (6 IU). Po rekonstituci obsahují 0,2 ml suspenze 2 mg (10 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: natrium-hyaluronát, vaječné fosfolipidy, dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný.
Rozpouštědlo: střední nasycené triacylglyceroly.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem

4 injekční lahvičky s 2 mg prášku
4 injekční lahvičky s 1,5 ml rozpouštědla

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jednou týdně
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rekonstituci použijte okamžitě.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/849/001 4 injekční lahvičky s práškem a 4 injekční lahvičky s rozpouštědlem

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Somatropin Biopartners 2 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA S PRÁŠKEM 2 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Somatropin Biopartners 2 mg prášek pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem
somatropinum
s.c.
Pro dospělé

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 mg (6 IU)

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL SOMATROPIN BIOPARTNERS 4 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Somatropin Biopartners 4 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem
somatropinum
Pro dospělé

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje somatropinum 4 mg (12 IU). Po rekonstituci obsahují 0,4 ml suspenze 4 mg (10 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: natrium-hyaluronát, vaječné fosfolipidy, dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný.
Rozpouštědlo: střední nasycené triacylglyceroly.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem
4 injekční lahvičky s 4 mg prášku
4 injekční lahvičky s 1,5 ml rozpouštědla

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jednou týdně
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rekonstituci použijte okamžitě.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/849/002 4 injekční lahvičky s práškem a 4 injekční lahvičky s rozpouštědlem

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Somatropin Biopartners 4 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA S PRÁŠKEM 4 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Somatropin Biopartners 4 mg prášek pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem
somatropinum
s.c.
Pro dospělé

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

4 mg (12 IU)

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL SOMATROPIN BIOPARTNERS 7 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Somatropin Biopartners 7 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem
somatropinum
Pro dospělé

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje somatropinum 7 mg (21 IU). Po rekonstituci obsahuje 0,7 ml suspenze 7 mg (10 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: natrium-hyaluronát, vaječné fosfolipidy, dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný.
Rozpouštědlo: střední nasycené triacylglyceroly.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem
4 injekční lahvičky s 7 mg prášku
4 injekční lahvičky s 1,5 ml rozpouštědla

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jednou týdně
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rekonstituci použijte okamžitě.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/849/003 4 injekční lahvičky s práškem a 4 injekční lahvičky s rozpouštědlem

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Somatropin Biopartners 7 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA S PRÁŠKEM 7 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Somatropin Biopartners 7 mg prášek pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem
somatropinum
s.c.
Pro dospělé

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

7 mg (21 IU)

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL SOMATROPIN BIOPARTNERS 10 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Somatropin Biopartners 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem somatropinum
Pro děti a dospívající (2 až 18 let)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje somatropinum 10 mg (30 IU). Po rekonstituci obsahuje 0,5 ml suspenze 10 mg (20 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: natrium-hyaluronát, vaječné fosfolipidy, dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný.
Rozpouštědlo: střední nasycené triacylglyceroly.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem
1 injekční lahvička s 10 mg prášku
1 injekční lahvička s 1,5 ml rozpouštědla
4 injekční lahvičky s 10 mg prášku
4 injekční lahvičky s 1,5 ml rozpouštědla

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jednou týdně.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rekonstituci použijte okamžitě.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/849/004 1 injekční lahvička s práškem a 1 injekční lahvička s rozpouštědlem
EU/1/13/849/005 4 injekční lahvičky s práškem a 4 injekční lahvičky s rozpouštědlem

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Somatropin Biopartners 10 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA S PRÁŠKEM 10 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Somatropin Biopartners 10 mg prášek pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem
somatropinum
s.c.
Pro děti a dospívající (2 až 18 let)

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 mg (30 IU)

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL SOMATROPIN BIOPARTNERS 20 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Somatropin Biopartners 20 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem somatropinum
Pro děti a dospívající (2 až 18 let)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje somatropinum 20 mg (60 IU). Po rekonstituci obsahuje 1 ml suspenze 20 mg (20 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek: natrium-hyaluronát, vaječné fosfolipidy, dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný.
Rozpouštědlo: střední nasycené triacylglyceroly.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem
20 mg prášku v injekční lahvičce a 1,5 ml rozpouštědla v injekční lahvičce
1 injekční lahvička s 20 mg prášku
1 injekční lahvička s 1,5 ml rozpouštědla
4 injekční lahvičky s 20 mg prášku
4 injekční lahvičky s 1,5 ml rozpouštědla

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jednou týdně
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rekonstituci použijte okamžitě.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/849/006 1 injekční lahvička s práškem a 1 injekční lahvička s rozpouštědlem
EU/1/13/849/007 4 injekční lahvičky s práškem a 4 injekční lahvičky s rozpouštědlem

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Somatropin Biopartners 20 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA S PRÁŠKEM 20 MG****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Somatropin Biopartners 20 mg prášek pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem
somatropinum
s.c.
Pro děti a dospívající (2 až 18 let)

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

20 mg (60 IU)

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA S ROZPOUŠTĚDLEM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rozpouštědlo pro Somatropin Biopartners

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1,5 ml triglyceridů se středním řetězcem

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Somatropin Biopartners 2 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem
Somatropin Biopartners 4 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem
Somatropin Biopartners 7 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem

Pro dospělé

somatropinum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Somatropin Biopartners a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Somatropin Biopartners používat
3. Jak se přípravek Somatropin Biopartners používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Somatropin Biopartners uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Somatropin Biopartners a k čemu se používá

Somatropin Biopartners obsahuje lidský růstový hormon, který se nazývá somatropin. Růstový hormon reguluje růst a vývoj buněk.

Tento lék se používá k léčbě dospělých s nedostatkem (deficit) růstového hormonu, kteří

- již měli nedostatek růstového hormonu v dětství nebo
- kteří nemají dostatek růstového hormonu v dospělosti.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Somatropin Biopartners používat

Neužívejte přípravek Somatropin Biopartners

- jestliže jste alergický(á) na somatropin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),

- jestliže máte rakovinu,
Informujte svého lékaře, pokud máte aktivní nádor (rakovinu). Nádory musí být neaktivní před zahájením léčby růstovým hormonem a Vaše protinádorová léčba musí být ukončena. Váš lékař ukončí Vaši léčbu tímto lékem, pokud se objeví důkaz nádorového růstu.
- jestliže jste měl(a) závažnou operaci srdce nebo žaludku,
- jestliže jste léčen(a) pro více než jedno zranění po závažné nehodě,
- jestliže máte náhlé závažné problémy s dýcháním.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Somatropin Biopartners se poraďte se svým lékařem, pokud:

- jste dospělý(á), který(á) byl(a) v dětství léčen růstovým hormonem:
Váš lékař Vás znovu vyšetří s ohledem na nedostatek růstového hormonu před znovuzahájením/pokračováním léčby,
- máte dědičné onemocnění označené jako Prader-Williho syndrom:
Neměl(a) byste být léčen(a) tímto přípravkem, pokud současně netrpíte nedostatkem růstového hormonu.
- jste měl(a) nádor:
Váš lékař Vás bude často vyšetřovat, aby zajistil, že se nádor nevrací,
- máte příznaky, jako je závažná a opakující se bolest hlavy, změny zraku, pocit na zvracení a/nebo zvracení, které mohou být důsledkem zvýšeného nitrolebního tlaku během léčby růstovým hormonem,
- máte organický nedostatek růstového hormonu (nedostatek růstového hormonu v důsledku poškození podvěsku mozkového nebo části mozku označené jako hypotalamus) nebo sníženou tvorbu hormonů hypofýzy:
Váš lékař u Vás vyšetří hladiny hormonů dřeně nadledvin (glukokortikoidy), které mohou vyžadovat úpravu po zahájení léčby růstovým hormonem.

Sledování během léčby

- Váš lékař může zkontrolovat hladinu cukru ve Vaší moči nebo krvi, protože může být tímto lékem ovlivněna.
- Musíte podstupovat pravidelná vyšetření funkce štítné žlázy, protože tento lék může ovlivnit množství hormonu štítné žlázy v krvi.
Pokud štítná žláza nepracuje správně, nemusí tento lék působit tak, jak by měl.

Děti a dospívající

Pro léčbu dětí a dospívajících od 2 do 18 let věku by se měly používat injekční lahvičky s 10 mg a 20 mg somatropinu.

Další léčivé přípravky a přípravek Somatropin Biopartners

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zvláště informujte svého lékaře, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) některé z následujících léků. Váš lékař možná bude muset upravit dávku přípravku Somatropin Biopartners nebo jiných léků:

- kortikosteroidy, jako je kortizon nebo prednisolon: léky k snížení zánětu nebo aktivity imunitního systému, k zabránění odmítnutí transplantovaného orgánu nebo k léčbě astmatu
- tyroxin: lék k léčbě snížené funkce štítné žlázy
- inzulin: lék snižující hladiny cukru v krvi
Lékař Vás bude pečlivě sledovat během léčby, protože účinek inzulínu může být snížen.
- estrogen užívaný ústy nebo jiné pohlavní hormony

- léky k léčbě epilepsie
- cyklosporin: lék potlačující imunitní systém

Těhotenství a kojení

Přípravek Somatropin Biopartners byste neměla užívat, pokud jste těhotná nebo pokud se pokoušíte otěhotnět.

Pokud se domníváte, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Není známo, zda tento lék přechází do mateřského mléka. Pokud kojíte, používejte tento lék, pouze pokud to Váš lékař označí jako nezbytně nutné.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Somatropin Biopartners nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Somatropin Biopartners

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Somatropin Biopartners používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Tento lék se aplikuje v injekci jednou týdně.

Dávku vypočte Váš lékař tak, jak je popsáno níže. Individuální dávky se mohou lišit a Váš lékař vždy předepíše minimální účinnou dávku na základě Vaší specifické potřeby.

Dávku Vám bude lékař kontrolovat každých 6 měsíců.

Doporučená úvodní dávka je 2 mg somatropinu podávaná v injekci jednou týdně. U žen, které užívají perorálně (ústí) estrogeny, je úvodní dávka obvykle 3 mg podávaná v injekci jednou týdně.

Váš lékař se může rozhodnout použít nižší úvodní dávku. Pokud je to nutné, Váš lékař postupně zvýší tuto dávku podle Vašich individuálních potřeb na základě klinického výsledku a měření hladin růstového faktoru označeného jako IGF-I v krvi. Hladiny IGF-I v krvi je potřeba pravidelně sledovat, aby je bylo možné udržovat pod horní hranicí normálního rozmezí hodnot pro Váš věk a pohlaví.

Snížení dávky může být nutné:

- u pacientů ve věku nad 60 let
- u pacientů, u kterých se vytvoří dlouhodobý otok tkání způsobený zadržováním tekutiny nebo u kterých se objeví abnormální pocity, jako je píchání, brnění a svědění
- k zabránění rozvoje syndromu karpálního tunelu, kdy dojde k utlačení nervu, který probíhá zápěstím (nervus medianus), což vede k necitlivosti a bolesti ruky
- po užívání léku po delší dobu, zvláště u mužů.

Přečtěte si prosím také požadované úpravy popsané v bodu 2 „Další léčivé přípravky a přípravek Somatropin Biopartners“.

Způsob podání

Poté, co se prášek rovnoměrně smíchá s poskytnutým rozpouštědlem, aplikuje se tento lék v injekci pod kůži. To znamená, že po přípravě je suspenze injikována pomocí krátké jehly do tukové tkáně kůže. Po aplikaci injekce se růstový hormon pomalu uvolňuje do Vašeho těla po dobu asi jednoho týdne.

Injekce by se měly podávat vždy ve stejný den v týdnu a také ve stejnou denní dobu, protože je snadnější si to zapamatovat.

Pokud si aplikujete tento lék v injekci sám(a), bude Vám ukázáno, jak se připravuje a podává injekce. Nepodávejte injekci tohoto léku sám(a), pokud jste nebyl proškolen(a) a pokud nerozumíte postupu.

Injikujte lék podle instrukcí svého lékaře, který Vám také řekne, jakou dávku máte používat a jak tuto dávku injikovat z injekčních lahviček, které Vám byly předepsány. Tuková tkáň pod kůží se může v místě aplikace injekce stáhnout při opakovaném podávání do stejného místa. Aby k tomu nedošlo, vždy střídejte místo aplikace injekce mezi jednotlivými injekcemi. Tím poskytnete své kůži a oblasti pod Vaší kůží čas na zotavení z jedné injekce před podáním další injekce do stejného místa.

Náhodná aplikace tohoto léku do svalu místo pod kůží může vést k přílišnému snížení hladin cukru v krvi. Pokud k tomu dojde, kontaktujte svého lékaře.

Informace o podání přípravku Somatropin Biopartners pacientem

Postupujte pečlivě podle instrukcí krok za krokem.

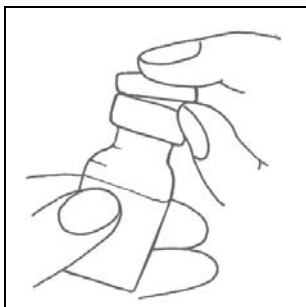
Předtím, než začnete, připravte si následující položky:

- dodané v balení
 - Somatropin Biopartners injekční lahvička s léčivou látkou
 - injekční lahvička s přípravkem Somatropin Biopartners obsahující 1,5 ml rozpouštědla na suspenzi pro injekci
- nedodané v balení
 - jedna sterilní injekční stříkačka s jehlou o velikosti 19 (19G) nebo větší pro natažení rozpouštědla
 - jedna sterilní injekční stříkačka s jehlou o velikosti 26 (26G) pro podání injekce
 - tampony namočené v alkoholu
 - suchá gáza nebo vatový tampon
 - leukoplast
 - nádoba na použité injekční stříkačky a jehly

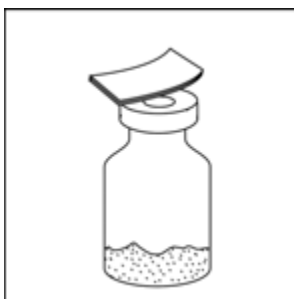
Příprava suspenze

1. Vyjměte krabičku z chladničky. Před přípravou své injekce si pečlivě umyjte ruce mýdlem a vodou a osušte je čistým ručníkem. To pomůže zabránit infekci.
2. Zahřejte injekční lahvičku s rozpouštědlem na pokojovou teplotu jemným válením mezi rukama. Poklepejte a zatřeste injekční lahvičkou s práškem, abyste zajistil(a), že se prášek volně pohybuje.

3. Odstraňte ochranná víčka z horní části obou injekčních lahviček, jak je zobrazeno na obrázku 3a. Očistěte pryžovou zátku na obou injekčních lahvičkách pomocí tamponu namočeného v alkoholu (obrázek 3b).



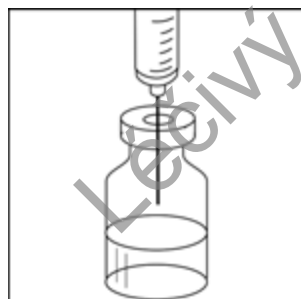
obrázek 3a



obrázek 3b

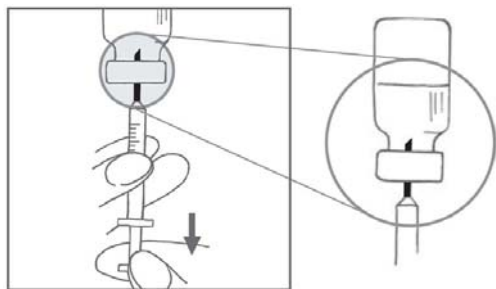
4. Pro natažení rozpouštědla z injekční lahvičky s rozpouštědlem použijte injekční stříkačku se stupnicí po 1 ml s jehlou 19G nebo větší. Sejměte kryt jehly a naplňte injekční stříkačku takovým objemem vzduchu, který odpovídá požadovanému objemu rozpouštědla na injekci, což usnadnění natažení rozpouštědla:
- 0,4 ml v injekční stříkačce se stupnicí po 1 ml pro Somatropin Biopartners 2 mg
 - 0,6 ml v injekční stříkačce se stupnicí po 1 ml pro Somatropin Biopartners 4 mg
 - 0,9 ml v injekční stříkačce se stupnicí po 1 ml pro Somatropin Biopartners 7 mg

Zasuňte jehlu středem pryžové zátky injekční lahvičky s rozpouštědlem a injikujte veškerý vzduch do injekční lahvičky



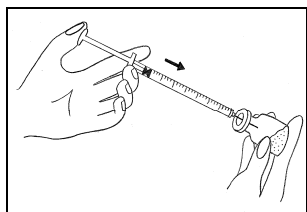
obrázek 4

5. Injekční lahvičku i se zavedeným hrotem jehly injekční stříkačky do rozpouštědla obraťte dnem vzhůru, jak je uvedeno na obrázku 5. Pomalu natáhněte požadovaný objem rozpouštědla. Pro odstranění všech bublin vzduchu jemně na injekční stříkačku poklepejte. Jemně tlačte na píst a vytlačte všechny vzduchové bubliny z injekční stříkačky a jehly. Pokračujte v naplnění injekční stříkačky správným objemem rozpouštědla na injekci, jak je popsáno v textu obrázku 4 výše. Vytáhněte jehlu injekční stříkačky z injekční lahvičky. Nepoužívejte žádné zbývající rozpouštědlo pro druhou přípravu!



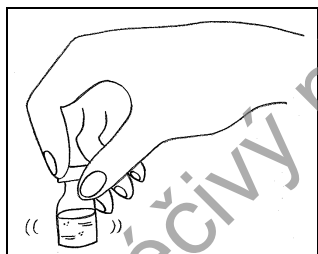
obrázek 5

6. Držte injekční stříkačku proti stěně injekční lahvičky a injikujte veškerý obsah injekční stříkačky do injekční lahvičky s práškem. Vytáhněte injekční stříkačku a zlikvidujte ji.



obrázek 6

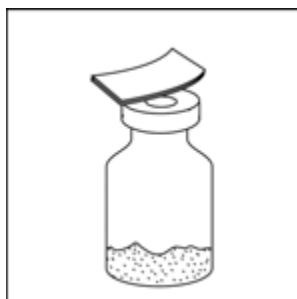
7. Silně zakružte s injekční lahvičkou, aniž byste se dotkli její pryžové horní části svými prsty, až se obsah úplně rozpustí. To obvykle trvá přibližně 60 sekund, ale může to trvat až 90 sekund. Kroužení ukončete pouze tehdy, jakmile je suspenze homogenní, bílá a až se veškerý prášek na dně rozpustí. Použijte ihned, protože suspenze se může usadit, pokud ji necháte stát na místě. Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že nemůže být důkladně promíchán.



obrázek 7

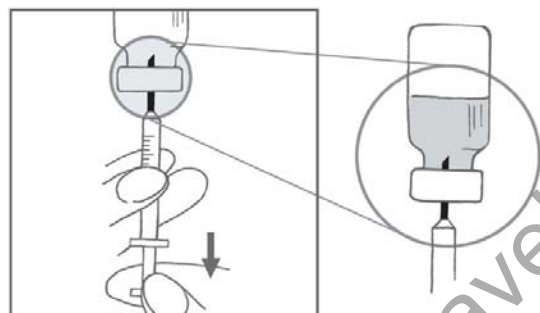
Natažení suspenze

8. Očistěte opět pryžovou zátku nepoužitým tamponem namočeným v alkoholu. Vezměte novou injekční stříkačku s jehlou 26G. Odstraňte kryt jehly. Jehlu zaveďte středem pryžové zátky injekční lahvičky do suspenze.



obrázek 8

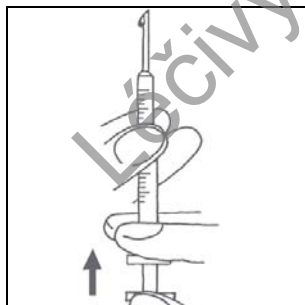
9. Injekční lahvičku i se zavedenou injekční stříkačkou a hrotem jehly injekční stříkačky v suspenzi obraťte dnem vzhůru, jak je znázorněno na obrázku 9. Pomalu natáhněte suspenzi. Jelikož se jedná o hustou směs, může se injekční stříkačka plnit pomalu. Pokud se průtok zastaví nebo se objeví bubliny, jemně prsty poklepejte na injekční stříkačku. Jemně na píst zatlačte, abyste se zbavil(a) bublin. Pak pokračujte v naplnění injekční stříkačky správným objemem suspenze, jak Vám doporučil Váš lékař. Vytáhněte injekční stříkačku z injekční lahvičky.



obrázek 9

Injekce suspenze

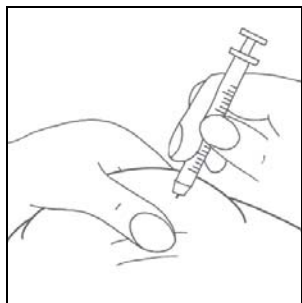
10. Pro odstranění malých bublin vzduchu jemně na injekční stříkačku poklepejte. Držte injekční stříkačku ve vzpřímené poloze. Jemně zatlačte na píst, dokud se neobjeví malá kapka suspenze na konci jehly.



obrázek 10

11. Očistěte místo aplikace injekce nepoužitým tamponem namočeným v alkoholu. Nedotýkejte se jehly a zabraňte jejímu kontaktu s jakýmkoli povrchem před aplikací injekce.

12. Jemně zmačkněte očištěnou kůži tak, aby se vytvořil záhyb. Držte záhyb mezi palcem a ukazovákem během celé doby aplikace injekce. Držte injekční stříkačku pevně, jako když držíte tužku. Do této kožní řasy zaveďte celou délku jehly pod pravým úhlem (90°), jak je zobrazeno na obrázku 12.



obrázek 12

13. Injikujte suspenzi pod dobu 5 sekund jemným stlačením pístu, dokud není injekční stříkačka prázdná. Během injekce pomalu uvolňujte kůži. Po aplikaci injekce počkejte několik sekund a pak rychle vytáhněte jehlu s pístem stále stlačeným. Jemně přitlačte na místo aplikace injekce suchou gázu nebo vatový tampon. Pokud se objeví kapka krve, pokračujte ještě chvíli v přitlačení. Místo aplikace injekce zalepte leukoplastí.

Suspenze je určena pouze pro jedno okamžité použití. Veškerá zbývající suspenze po aplikaci musí být zlikvidována.

14. Po každém použití bezpečně zlikvidujte všechny použité jehly a injekční stříkačky.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Somatropin Biopartners než jste měl(a)

Pokud jste použil(a) více přípravku Somatropin Biopartners než jste měl(a), měl(a) byste se poradit se svým lékařem.

Pokud jste použil(a) příliš velké množství tohoto léku, může se zpočátku snížit hladina Vašeho cukru v krvi a může být příliš nízká. Následně se může zvýšit a být příliš vysoká. Dlouhodobé předávkování může vést k vyššímu než normálnímu růstu uší, nosu, rtů, jazyka a brady.

Jestliže jste zapomněl(a) použít Somatropin Biopartners

Tento lék se užívá jednou týdně. Je důležité, abyste používal(a) každou dávku v naplánovanou dobu. Pokud jste zapomněl(a) užít dávku, kontaktujte svého lékaře, který Vám pomůže stanovit nový plán dávkování. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat Somatropin Biopartners

Před ukončením léčby se poraďte se svým lékařem. Přerušení nebo předčasné ukončení léčby tímto lékem může narušit úspěch léčby.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny velmi často u dospělých (mohou postihnout více než 1 osobu z 10), byly otok tkáně v důsledku zadržování tekutiny, mírné zvýšení hladiny cukru v krvi a bolest hlavy. Nežádoucí účinky jsou obecně přechodné a mírné až středně závažné.

Během léčby růstovými hormony byl hlášen výskyt nových nádorů nebo opakovaný výskyt již dříve přítomných nádorů. Není známo, jak často k tomu dochází, ale pokud máte podezření, že se tak děje, kontaktujte svého lékaře, protože může být nutné léčbu zastavit.

Nežádoucí účinky se vyskytují v následujících frekvencích:

Časté, mohou postihnout až 1 osobu z 10

- virové infekce známé jako Herpes simplex
- kožní výrůstek (forma neškodného kožního výrůstku)
- únava
- slabost, pocit malátnosti
- otok obličeje
- žízeň
- bolest, bolest na hrudi, bolest v místě aplikace injekce
- bolest zad, paží, nohou, ramen, kostí, kloubů
- nespavost
- snížení vnímání, necitlivost a brnění prstů a dlaně v důsledku utlačení nervu v zápěstí (syndrom karpálního tunelu)
- závratě, ospalost
- ztuhlost kostí nebo svalů, svalová slabost, bolest svalů, pocit těžkosti
- zánět šlach, otok kloubů, zánět kloubu
- zarudnutí očí, snížené vidění, vertigo (pocit závratě nebo točení hlavy)
- zvýšená nebo nepravidelná srdeční frekvence
- vysoký krevní tlak
- krvácení z nosu
- pocit na zvracení
- zvýšení hladiny bilirubinu, látky tvořené v játrech
- zánět žlučníku
- akné, zvýšené pocení, kožní vyrážka
- alergické kožní reakce, jako je zarudnutí, podráždění, svědění
- krev v moči
- bolest bradavky
- snížená funkce dřeně nadledvin (což se může projevovat jako únava)
- snížená funkce štítné žlázy
- zvýšení hladin tuku v krvi
- přírůstek tělesné hmotnosti
- tvorba látek v krvi (protilátky), které se váží na růstový hormon
- změny výsledků krevních testů, jako je změna počtu bílých krvinek nebo zvýšení hladin inzulínu, cukru, sodíku nebo některých tukových látek v krvi
- změny výsledků jaterních testů
- typ nezhoubného nádoru mozku označený jako kraniofaryngeom

Méně časté, mohou postihnout až 1 osobu ze 100

- zvětšení prsní žlázy u mužů

Vzácné, mohou postihnout až 1 osobu z 1 000

- příznaky zvýšeného nitrolebního tlaku, jako je závažná a opakující se bolest hlavy, změny zraku, pocit na zvracení a/nebo zvracení

Není známo, frekvenci z dostupných údajů nelze určit
- snížená odpověď na inzulin (inzulinová rezistence)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Somatropin Biopartners uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabici za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Podmínky uchovávání neotevřeného produktu

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

Doba použitelnosti po rekonstituci s rozpouštědlem

Po přípravě musí být přípravek použit ihned.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Somatropin Biopartners obsahuje

Léčivou látkou je somatropin.

- **Somatropin Biopartners 2 mg:** jedna injekční lahvička s práškem obsahuje somatropin 2 mg, což odpovídá 6 IU. Po přípravě obsahují 0,2 ml suspenze 2 mg somatropinu (10 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 4 mg:** jedna injekční lahvička s práškem obsahuje somatropin 4 mg, což odpovídá 12 IU. Po přípravě obsahují 0,4 ml suspenze 4 mg somatropinu (10 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 7 mg:** jedna injekční lahvička s práškem obsahuje somatropin 7 mg, což odpovídá 21 IU. Po přípravě obsahuje 0,7 ml suspenze 7 mg somatropinu (10 mg/ml).

Dalšími složkami jsou natrium-hyaluronát, vaječné fosfolipidy, dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný.

Jak přípravek Somatropin Biopartners vypadá a co obsahuje toto balení

Somatropin Biopartners je prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem. Prášek je bílý až téměř bílý, rozpouštědlo je čirá tekutina.

- **Somatropin Biopartners 2 mg:** 2 mg (6 IU) somatropinu ve formě prášku ve skleněné injekční lahvičce uzavřené pryžovou zátkou (butyl) a žlutým flip-off (odklápávacím) víčkem (hliník a plast)

a 1,5 ml rozpouštědla (střední nasycené triacylglyceroly) ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou (butyl).

Velikost balení 4 injekční lahvičky s práškem a 4 injekční lahvičky s rozpouštědlem.

- **Somatropin Biopartners 4 mg:** 4 mg (12 IU) somatotropinu ve formě prášku ve skleněné injekční lahvičce uzavřené pryžovou zátkou (butyl) a růžovým flip-off (odklápávacím) víčkem (hliník a plast) a 1,5 ml rozpouštědla (střední nasycené triacylglyceroly) ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou (butyl).

Velikost balení 4 injekční lahvičky s práškem a 4 injekční lahvičky s rozpouštědlem.

- **Somatropin Biopartners 7 mg:** 7 mg (21 IU) somatotropinu ve formě prášku ve skleněné injekční lahvičce uzavřené pryžovou zátkou (butyl) a světle modrým flip-off (odklápávacím) víčkem (hliník a plast) a 1,5 ml rozpouštědla (střední nasycené triacylglyceroly) ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou (butyl).

Velikost balení 4 injekční lahvičky s práškem a 4 injekční lahvičky s rozpouštědlem.

Držitel rozhodnutí o registraci

BioPartners GmbH

Kaiserpassage 11

D-72764 Reutlingen

Německo

Tel: +49 (0)7121 948 7756

Fax: +49 (0)7121 346 255

e-mail: info@biopartners.de

Výrobce

BIOTON S.A.

Macierzysz, 12, Poznanska, Str.,

05-850 Ozarów Mazowiecki,

Polsko

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Somatropin Biopartners 10 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem

Somatropin Biopartners 20 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem

Pro děti a dospívající ve věku od 2 do 18 let

somatropinum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Somatropin Biopartners a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Somatropin Biopartners používat
3. Jak se přípravek Somatropin Biopartners používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Somatropin Biopartners uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Somatropin Biopartners a k čemu se používá

Somatropin Biopartners obsahuje lidský růstový hormon, který se nazývá somatropin. Růstový hormon reguluje růst a vývoj buněk. Když stimuluje růst buněk v dlouhých kostech nohou a páteře, způsobuje zvýšení tělesné výšky.

Tento lék se používá k léčbě selhání normálního růstu (porucha růstu) u dětí a dospívajících ve věku od 2 do 18 let s nedostatečnou tvorbou růstového hormonu.
Je určen k dlouhodobému používání u dětí a dospívajících.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Somatropin Biopartners používat

Neužívejte přípravek Somatropin Biopartners

- jestliže jste alergický(á) na somatropin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte rakovinu,
Informujte svého lékaře, pokud máte aktivní nádor (rakovinu). Nádory musí být neaktivní před zahájením léčby růstovým hormonem a Vaše protinádorová léčba musí být ukončena. Váš lékař ukončí Vaši léčbu tímto lékem, pokud se objeví důkaz nádorového růstu.
- jestliže jste dítě a již nerostete,
- jestliže jste měl(a) závažnou operaci srdce nebo žaludku,
- jestliže jste léčen(a) pro více než jedno zranění po závažné nehodě,
- jestliže máte náhlé závažné problémy s dýcháním.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Somatropin Biopartners se poradte se svým lékařem, pokud:

- máte dědičné onemocnění označené jako Prader-Williho syndrom:
neměl(a) byste být léčen(a) tímto přípravkem, pokud současně netrpíte nedostatkem růstového hormonu.
- jste měl(a) nádor,
Váš lékař by Vás bude často vyšetřovat, aby zajistilo, že se nádor nevrací,
- máte příznaky, jako je závažná a opakující se bolest hlavy, změny zraku, pocit na zvracení a/nebo zvracení, které mohou být důsledkem zvýšeného nitrolebního tlaku během léčby růstovým hormonem,
- máte organický nedostatek růstového hormonu (nedostatek růstového hormonu v důsledku poškození podvěsku mozkového nebo části mozku označené jako hypotalamus) nebo sníženou tvorbu hormonů hypofýzy:
Váš lékař u Vás vyšetří hladiny hormonů dřeně nadledvin (glukokortikoidy), které mohou vyžadovat úpravu po zahájení léčby růstovým hormonem.

Sledování během léčby

- Váš lékař může zkontrolovat hladinu cukru ve Vaší moči nebo krvi, protože může být tímto lékem ovlivněna.
- Musíte podstupovat pravidelná vyšetření funkce štítné žlázy, protože tento lék může ovlivnit množství hormonu štítné žlázy v krvi.
Pokud štítná žláza nepracuje správně, nemusí tento lék působit tak, jak by měl.
- Informujte lékaře, pokud začnete během léčby kulhat.
- Pokud jste měl(a) nádor, Váš lékař Vás vyšetří před a pravidelně během léčby.
To je proto, že lékař ukončí léčbu, pokud se nádor objeví.
- Pokud máte abnormální zakřivení páteře, bude Vás Váš lékař sledovat, aby zjistil, zda nedochází ke zhoršení tohoto stavu.

Děti do 2 let věku

Tento přípravek by neměl být používán u malých dětí do 2 let věku.

Další léčivé přípravky a přípravek Somatropin Biopartners

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zvláště informujte svého lékaře, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) některé z následujících léků. Váš lékař možná bude muset upravit dávku přípravku Somatropin Biopartners nebo těchto jiných léků:

- kortikosteroidy, jako je kortizon nebo prednisolon: léky k snížení zánětu nebo aktivity imunitního systému, k zabránění odmítnutí transplantovaného orgánu nebo k léčbě astmatu
 - tyroxin: lék k léčbě snížené funkce štítné žlázy
 - inzulín: lék snižující hladiny cukru v krvi
- Lékař Vás bude pečlivě sledovat během léčby, protože účinek inzulinu může být snížen.
- estrogen užívaný ústy nebo jiné pohlavní hormony
 - léky k léčbě epilepsie
 - cyklosporin: lék potlačující imunitní systém

Těhotenství a kojení

Přípravek Somatropin Biopartners byste neměla užívat, pokud jste těhotná nebo pokud se pokoušíte otěhotnět.

Pokud se domníváte, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Není známo, zda tento lék přechází do mateřského mléka. Pokud kojíte, používejte tento lék, pouze pokud to Váš lékař označí jako nezbytně nutné.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Somatropin Biopartners nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Somatropin Biopartners

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Somatropin Biopartners používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Tento lék se aplikuje v injekci jednou týdně.

Dávku vypočte Váš lékař tak, jak je popsáno níže. Individuální dávky se mohou lišit a Váš lékař vždy předepíše minimální účinnou dávku na základě Vaší specifické potřeby.

Dávku Vám bude lékař kontrolovat každých 6 měsíců.

Doporučená úvodní dávka je 0,5 mg somatropinu na kilogram tělesné hmotnosti podávaná v injekci jednou týdně.

Týdenní dávka 0,5 mg somatropinu na kilogram tělesné hmotnosti by neměla být překročena v důsledku omezených zkušeností s vyššími dávkami u dětí.

Somatropin Biopartners 10 mg je dostačující pro použití u dětí s tělesnou hmotností do 20 kg. Somatropin Biopartners 20 mg je dostačující pro použití u dětí s tělesnou hmotností do 40 kg. Pokud máte tělesnou hmotnost nad 40 kg, musí se použít dvě injekční lahvičky.

Maximální objem injekce na místo aplikace injekce by neměl překročit 1 ml. Proto pokud máte tělesnou hmotností vyšší než 40 mg, musí být celkový objem rozdělen do stejných dílů mezi dvě místa aplikace injekce, protože je třeba více než 1 ml suspenze.

Přečtěte si prosím také požadované úpravy popsané v bodu 2 „Další léčivé přípravky a přípravek Somatropin Biopartners“.

Způsob podání

Poté, co se prášek rovnoměrně smíchá s poskytnutým rozpouštědlem, aplikuje se tento lék v injekci pod kůži. To znamená, že po přípravě je suspenze injikována pomocí krátké jehly do tukové tkáně kůže. Po podání injekce se růstový hormon pomalu uvolňuje do Vašeho těla po dobu asi jednoho týdne.

Injekce by měly být podávány vždy ve stejný den v týdnu a také ve stejnou denní dobu, protože je snadnější si to zapamatovat.

Pokud si aplikujete tento lék v injekci sám(a), bude Vám ukázáno, jak se připravuje a podává injekce. Nepodávejte injekci tohoto léku sám(a), pokud jste nebyl proškolen(a) a pokud nerozumíte postupu.

Injikujte lék podle instrukcí svého lékaře, který Vám také řekne, jakou dávku máte používat a jak tuto dávku injikovat z injekčních lahviček, které Vám byly předepsány. Tuková tkáň pod kůží se může v místě aplikace injekce stáhnout při opakovaném podávání do stejného místa. Aby k tomu nedošlo, vždy střídejte místo aplikace injekce mezi jednotlivými injekcemi. Tím poskytnete své kůži a oblasti pod Vaší kůží čas na zotavení z jedné injekce před podáním další injekce do stejného místa.

Náhodná aplikace tohoto léku do svalu místo pod kůží může vést k přílišnému snížení hladin cukru v krvi. Pokud k tomu dojde, kontaktujte svého lékaře.

Informace o podání přípravku Somatropin Biopartners pacientem

Postupujte pečlivě podle instrukcí krok za krokem.

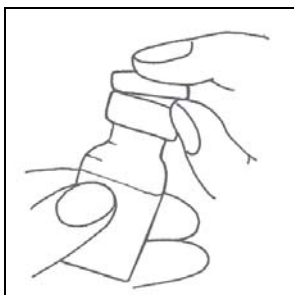
Předtím, než začnete, připravte si následující položky:

- dodané v balení
 - Somatropin Biopartners injekční lahvička s léčivou látkou
 - injekční lahvička s přípravkem Somatropin Biopartners obsahující 1,5 ml rozpouštědla na suspenzi pro injekci
- nedodané v balení
 - jedna sterilní injekční stříkačka s jehlou o velikosti 19 (19G) nebo větší pro natažení rozpouštědla
 - jedna sterilní injekční stříkačka s jehlou o velikosti 26 (26G) pro podání injekce
 - tampony namočené v alkoholu
 - suchá gáza nebo vatový tampon
 - leukoplast
 - nádoba na použité injekční stříkačky a jehly

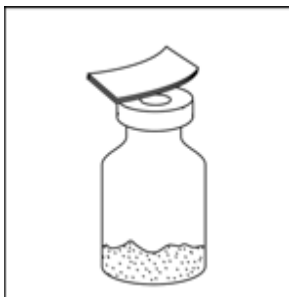
Příprava suspenze

1. Vyjměte krabičku z chladničky. Před přípravou své injekce si pečlivě umyjte ruce mýdlem a vodou a osušte je čistým ručníkem. To pomůže zabránit infekci.
2. Zahřejte injekční lahvičku s rozpouštědlem na pokojovou teplotu jemným válením mezi rukama. Poklepejte a zatřeste injekční lahvičkou s práškem, abyste zajistil(a), že se prášek volně pohybuje.

3. Odstraňte ochranná víčka z horní části obou injekčních lahviček, jak je zobrazeno na obrázku 3a. Očistěte pryžovou zátku na obou injekčních lahvičkách pomocí tamponu namočeného v alkoholu (obrázek 3b).



obrázek 3a

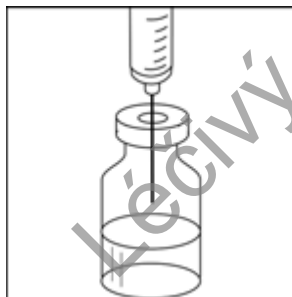


obrázek 3b

4. Pro natažení rozpouštědla z injekční lahvičky s rozpouštědlem použijte injekční stříkačku se stupnicí po 1 ml nebo 2 ml s jehlou 19G nebo větší. Sejměte kryt jehly a naplňte injekční stříkačku takovým objemem vzduchu, který odpovídá požadovanému objemu rozpouštědla na injekci, což usnadnění natažení rozpouštědla:

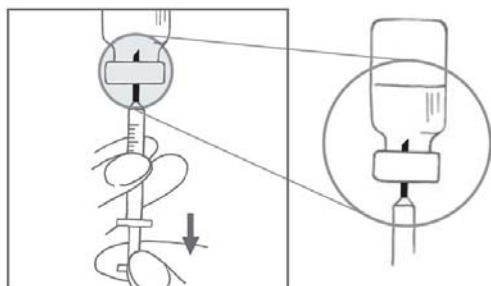
- 0,7 ml v injekční stříkačce se stupnicí po 1 ml pro Somatropin Biopartners 10 mg
- 1,2 ml v injekční stříkačce se stupnicí po 2 ml pro Somatropin Biopartners 20 mg

Zasuňte jehlu středem pryžové zátky injekční lahvičky s rozpouštědlem a injikujte veškerý vzduch do injekční lahvičky.



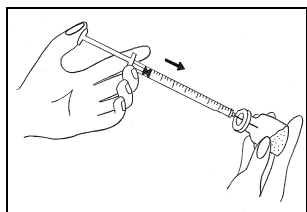
obrázek 4

5. Injekční lahvičku i se zavedeným hrotem jehly injekční stříkačky do rozpouštědla obraťte dnem vzhůru, jak je uvedeno na obrázku 5. Pomalu natáhněte požadovaný objem rozpouštědla. Pro odstranění všech bublin vzduchu jemně na injekční stříkačku poklepejte. Jemně tlače na píst a vytlačte všechny vzduchové bubliny z injekční stříkačky a jehly. Pokračujte v naplnění injekční stříkačky správným objemem rozpouštědla na injekci, jak je popsáno v textu obrázku 4 výše. Vytáhněte jehlu injekční stříkačky z injekční lahvičky. Nepoužívejte žádné zbývající rozpouštědlo pro druhou přípravu!



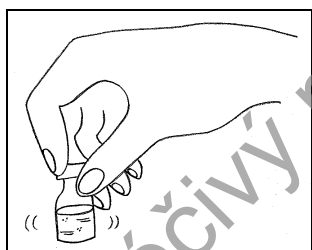
obrázek 5

6. Držte injekční stříkačku proti stěně injekční lahvičky a injikujte veškerý obsah injekční stříkačky do injekční lahvičky s práškem. Vytáhněte injekční stříkačku a zlikvidujte ji.



obrázek 6

7. Silně zakružte s injekční lahvičkou, aniž byste se dotkli její pryžové horní části svými prsty, až se obsah úplně rozpustí. To obvykle trvá přibližně 60 sekund, ale může to trvat až 90 sekund. Kroužení ukončete pouze tehdy, jakmile je suspenze homogenní, bílá a až se veškerý prášek na dně rozpustí. Použijte ihned, protože suspenze se může usadit, pokud ji necháte stát na místě. Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že nemůže být důkladně promíchán.



obrázek 7

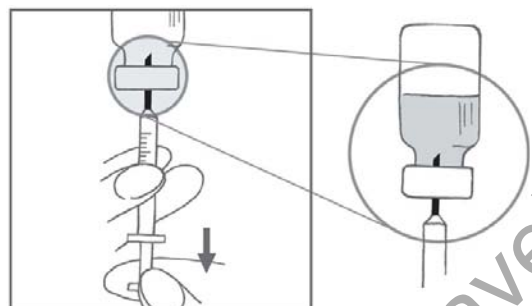
Natažení suspenze

8. Očistěte opět pryžovou zátku nepoužitým tamponem namočeným v alkoholu. Vezměte novou injekční stříkačku s jehlou 26G. Odstraňte kryt jehly. Jehlu zaveďte středem pryžové zátky injekční lahvičky do suspenze.



obrázek 8

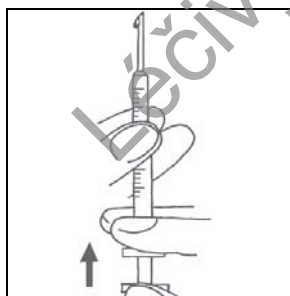
9. Injekční lahvičku i se zavedenou injekční stříkačkou a hrotem jehly injekční stříkačky v suspenzi obraťte dnem vzhůru, jak je znázorněno na obrázku 9. Pomalu natáhněte suspenzi. Jelikož se jedná o hustou směs, může se injekční stříkačka plnit pomalu. Pokud se průtok zastaví nebo se objeví bubliny, jemně prsty poklepejte na injekční stříkačku. Jemně na píst zatlačte, abyste se zbavil(a) bublin. Pak pokračujte v naplnění injekční stříkačky správným objemem suspenze, jak Vám doporučil Váš lékař. Vytáhněte injekční stříkačku z injekční lahvičky.



obrázek 9

Injekce suspenze

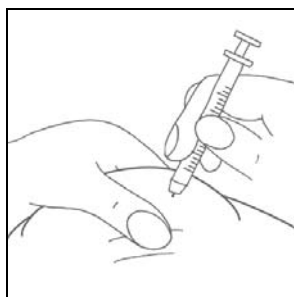
10. Pro odstranění malých bublin vzduchu jemně na injekční stříkačku poklepejte. Držte injekční stříkačku ve vzpřímené poloze. Jemně zatlačte na píst, dokud se neobjeví malá kapka suspenze na konci jehly.



obrázek 10

11. Očistěte místo aplikace injekce nepoužitým tamponem namočeným v alkoholu. Nedotýkejte se jehly a zabraňte jejímu kontaktu s jakýmkoli povrchem před aplikací injekce.

12. Jemně zmačkněte očištěnou kůži tak, aby se vytvořil záhyb. Držte záhyb mezi palcem a ukazovákem během celé doby aplikace injekce. Držte injekční stříkačku pevně, jako když držíte tužku. Do této kožní řasy zaveďte celou délku jehly pod pravým úhlem (90°), jak je zobrazeno na obrázku 12.



obrázek 12

13. Injikujte suspenzi pod dobu 5 sekund jemným stlačením pístu, dokud není injekční stříkačka prázdná. Během injekce pomalu uvolňujte kůži. Po aplikaci injekce počkejte několik sekund a pak rychle vytáhněte jehlu s pístem stále stlačeným. Jemně přitlačte na místo aplikace injekce suchou gázou nebo vatový tampon. Pokud se objeví kapka krve, pokračujte ještě chvíli v přitlačení. Místo aplikace injekce zalepte leukoplastí.

Suspenze je určena pouze pro jedno okamžité použití. Veškerá zbyvající suspenze po aplikaci musí být zlikvidována.

14. Po každém použití bezpečně zlikvidujte všechny použité jehly a injekční stříkačky.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Somatropin Biopartners než jste měl(a)

Pokud jste použil(a) více přípravku Somatropin Biopartners než jste měl(a), měl(a) byste se poradit se svým lékařem.

Pokud jste použil(a) příliš velké množství tohoto léku, může se zpočátku snížit hladina Vašeho cukru v krvi a může být příliš nízká. Následně se může zvýšit a být příliš vysoká. Dlouhodobé předávkování může vést k vyššímu než normálnímu růstu uší, nosu, rtů, jazyka a brady.

Jestliže jste zapomněl(a) použít Somatropin Biopartners

Tento lék se užívá jednou týdně. Je důležité, abyste používal(a) každou dávku v naplánovanou dobu. Pokud jste zapomněl(a) užít dávku, kontaktujte svého lékaře, který Vám pomůže stanovit nový plán dávkování. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat Somatropin Biopartners

Před ukončením léčby se poraďte se svým lékařem. Přerušení nebo předčasné ukončení léčby tímto lékem může narušit úspěch léčby.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny velmi často (mohou postihnout více než 1 osobu z 10) byly otok v místě aplikace injekce a tvorba látek (protilátky), které se v krvi váží na růstový hormon. Nežádoucí účinky jsou obecně přechodné a mírné až středně závažné.

Během léčby růstovými hormony byl hlášen výskyt nových nádorů nebo opakovaný výskyt již dříve přítomných nádorů. Není známo, jak často k tomu dochází, ale pokud máte podezření, že se tak děje, kontaktujte svého lékaře, protože může být nutné léčbu zastavit.

Nežádoucí účinky se vyskytují v následujících frekvencích:

Časté, mohou postihnout až 1 osobu z 10

- únava nebo přírůstek tělesné hmotnosti v důsledku snížení aktivity štítné žlázy
- snížení funkce dřeně nadledvin (což se může projevovat jako únava)
- mírné zvýšení hladiny cukru v krvi
- bolest hlavy, letargie (nedostatek energie), závratě
- zvracení, bolest žaludku
- změna barvy kůže
- bolest kloubů, paží nebo nohou
- bolest, změna barvy, otok, ztvdnutí, zarudnutí nebo pocit tepla v místě aplikace injekce
- otok tkáně
- horečka
- změny hladin určitých hormonů v krvi

Vzácné, mohou postihnout až 1 osobu ze 100

- abnormální pocit, jako je píchání, brnění a svědění
- vysoký krevní tlak

Velmi vzácné, mohou postihnout až 1 osobu z 1 000

- nespavost
- zvětšení prsní žlázy u mužů

Není známo, z dostupných údajů nelze určit

- snížená odpověď na inzulin (inzulinová rezistence)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Somatropin Biopartners uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabici za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Podmínky uchovávání neotevřeného produktu

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

Doba použitelnosti po rekonstituci s rozpouštědlem

Po přípravě musí být přípravek použit ihned.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Somatropin Biopartners obsahuje

Léčivou látkou je somatropinum.

- **Somatropin Biopartners 10 mg:** jedna lahvička s práškem obsahuje somatropinu 10 mg, což odpovídá 30 IU. Po přípravě obsahuje 0,5 ml suspenze 10 mg somatropinu (20 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 20 mg:** jedna lahvička s práškem obsahuje somatropinu 20 mg, což odpovídá 60 IU. Po přípravě obsahuje 1 ml suspenze 20 mg somatropinu (20 mg/ml).

Dalšími složkami jsou natrium-hyaluronát, vaječné fosfolipidy, dihydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan sodný.

Jak přípravek Somatropin Biopartners vypadá a co obsahuje toto balení

Somatropin Biopartners je prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem. Prášek je bílý až téměř bílý, rozpouštědlo je čirá tekutina.

- **Somatropin Biopartners 10 mg:** 10 mg (30 IU) somatropinu ve formě prášku ve skleněné injekční lahvičce uzavřené pryžovou zátkou (butyl) a světle zeleným flip-off (odklapávacím) víčkem (hliník a plast) a 1,5 ml rozpouštědla (středně nasycené triacylglyceroly) ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou (butyl).
Velikosti balení 1 injekční lahvička s práškem a 1 injekční lahvička s rozpouštědlem a 4 injekční lahvičky s práškem a 4 injekční lahvičky s rozpouštědlem.
- **Somatropin Biopartners 20 mg:** 20 mg (60 IU) somatropinu ve formě prášku ve skleněné injekční lahvičce uzavřené pryžovou zátkou (butyl) a zeleným flip-off (odklapávacím) víčkem (hliník a plast) a 1,5 ml rozpouštědla (středně nasycené triacylglyceroly) ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou (butyl).
Velikosti balení 1 injekční lahvička s práškem a 1 injekční lahvička s rozpouštědlem a 4 injekční lahvičky s práškem a 4 injekční lahvičky s rozpouštědlem.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Německo
Tel: +49 (0)7121 948 7756
Fax: +49 (0)7121 346 255
e-mail: info@biopartners.de

Výrobce

BIOTON S.A.
Macierzysz, 12, Poznanska, Str.,
05-850 Ozarow Mazowiecki,
Polsko

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován