

**DODATAK I**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

Lijek koji više nije odobren

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Somatropin Biopartners 2 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna bočica osigurava 2 mg somatropina\* (što odgovara 6 IU).

Nakon rekonstitucije, 0,2 ml suspenzije sadrži 2 mg somatropina (10 mg/ml).

\*proizvedeno u kvascu *Saccharomyces cerevisiae* pomoću tehnologije rekombinantne DNK

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Bijeli ili gotovo bijeli prašak. Otapalo je bistra, uljna tekućina.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Somatropin Biopartners je indiciran za nadomjesnu terapiju endogenim hormonom rasta u odraslih s nedostatkom hormona rasta (NHR) koji je nastao u djetinjstvu ili odrasloj dobi.

Nastanak u odrasloj dobi: Bolesnici s NHR u odrasloj dobi definirani su kao bolesnici s poznatom hipotalamičko-pituitarnom patologijom i najmanje jednim dodatnim nedostatkom hormona hipofize osim prolaktina. Ovi bolesnici moraju provesti jedan dinamički test da bi se dijagnosticirao ili isključio NHR.

Nastanak u djetinjstvu: U bolesnika u kojih je izolirani NHR nastao u djetinjstvu (nema dokaza hipotalamičko-pituitarne bolesti niti zračenja glave) moraju se napraviti dva dinamička testa nakon završetka rasta, osim kod onih s niskim koncentracijama inzulinu sličnog čimbenika rasta-1 (IGF-I) (skor < -2 standardne devijacije (SDS)), kod kojih se može razmotriti jedan test. Granična vrijednost dinamičkog testa mora biti strogo određena.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Dijagnozu i terapiju ovim lijekom moraju započeti i nadzirati liječnici s odgovarajućim iskustvom u dijagnozi i liječenju bolesnika s NHR.

#### Doziranje

Somatropin Biopartners mora se primijeniti supkutano u koncentraciji od 10 mg/ml.

### Početna doza

Općenito, 2 mg jedanput tjedno za sve bolesnike osim bolesnica koje primaju peroralnu terapiju estrogenom koje moraju primati 3 mg jedanput tjedno. U starijih i pretilih bolesnika možda će biti potrebne niže doze.

| Spol                              | Početna doza |
|-----------------------------------|--------------|
| muškarci                          | 2 mg (6 IU)  |
| žene (ne na peroralnom estrogenu) | 2 mg (6 IU)  |
| žene (na peroralnom estrogenu)    | 3 mg (9 IU)  |

### Prilagodba doze

U početku je kod bolesnika potrebno procijeniti razine IGF-I u vremenskim razmacima od 3 do 4 tjedna sve dok IGF-I SDS ne bude u ciljnom rasponu od -0,5 do +1,5. Uzorci se moraju uzeti 4 dana nakon prethodne doze (4. dan). Možda će biti potrebno ponovno prilagoditi dozu, ovisno o odgovoru IGF-I u bolesnika. S obzirom na razine IGF-I treba postupiti kako je navedeno niže.

| IGF-I SDS                                                                      | Postupak s obzirom na prethodnu dozu             | Promjena doze u to vrijeme                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| IGF-I SDS niži od -1                                                           | povisiti                                         | +1,5 mg (žene na peroralnim estrogenima)<br>+1,0 mg (svi drugi bolesnici) |
| IGF-I SDS u rasponu od -1 to +1 i porast manji od 1 SDS od početne vrijednosti | povisiti                                         | +1,5 mg (žene na peroralnim estrogenima)<br>+1,0 mg (svi drugi bolesnici) |
| IGF-I SDS u rasponu od -1 do +1 i porast više od 1 SDS od početne vrijednosti  | održavati                                        | nema                                                                      |
| IGF-I SDS u rasponu od +1 do +2                                                | održavati ili sniziti ovisno o kliničkom statusu | nema ili -0,5 mg (svi bolesnici)                                          |
| IGF-I SDS veći od +2                                                           | sniziti                                          | -0,5 mg (svi bolesnici)                                                   |

IGF-I = inzulinu sličan čimbenik rasta-1, SDS = skor standardne devijacije.

### **Pretvorba potrebne doze u volumen injekcije i jačinu bočice**

| Doza somatropina (mg) | Bočice i otapalo potrebni za pripremu jedne doze*     | Volumen injekcije (ml) |
|-----------------------|-------------------------------------------------------|------------------------|
| 1                     | jedna bočica od 2 mg rekonstituirana s 0,4 ml otapala | 0,1                    |
| 1,5                   |                                                       | 0,15                   |
| 2                     |                                                       | 0,2                    |

\*Jedna bočica sadrži nešto više praška somatropina kako bi se omogućilo izvlačenje potrebne količine somatropina nakon rekonstitucije (vidjeti dio 6.6).

Za druge doze dostupne su bočice s 4 ili 7 mg somatropina.

Potrebno je primijeniti najmanju učinkovitu dozu. Cilj liječenja moraju biti koncentracije IGF-I unutar -0,5 i +1,5 SDS za srednju vrijednost korigiranu za dob.

Da bi se postigao definirani cilj liječenja, muškarcima će možda trebati niža doza hormona rasta nego ženama. Kod primjene peroralnog estrogena u žena potrebna je veća doza. Tijekom vremena može se opaziti pojačana osjetljivost na hormon rasta (izražena kao promjena u IGF-I po dozi hormona rasta). Stoga se točnost doze hormona rasta mora kontrolirati svakih 6 mjeseci.

Dozu somatropina potrebno je sniziti u slučajevima perzistentnih edema ili teške parestezije, kako bi se izbjegao razvoj sindroma karpalnog kanala.

Doza se može postupno snižavati za 0,5 mg. Ako simptomi koji su doveli do sniženja doze nestanu, prema procjeni liječnika doza se može održavati na toj sniženoj razini ili povisiti sukladno shemi za prilagodbu prikazanoj gore. Ako se simptom ponovno pojavi nakon povećanja doze, onda dozu treba održavati na prethodnoj nižoj dozi.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Iskustvo s liječenjem somatropinom u bolesnika u dobi iznad 60 godina je ograničeno. Potrebna doza može biti niža s povećanjem dobi.

##### *Oštećenje funkcije bubrega/jetre*

Nema dostupnih informacija o bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre te se ne mogu dati preporuke za konkretne doze.

##### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene Somatropina Biopartners 2 mg u pedijatrijske populacije u indikaciji dugotrajnog liječenja zaostajanja u rastu zbog nedostatnog lučenja endogenog hormona rasta. Za liječenje djece i adolescenata u dobi od 2 do 18 godina moraju se koristiti bočice od 10 mg i 20 mg ovog lijeka.

#### Način primjene

Bolesnika ili njegovatelja mora se podučiti kako bi se osiguralo razumijevanje postupka primjene prije nego što mu se dopusti da (sam sebi) ubrizgava lijek.

Somatropin Biopartners primjenjuje se supkutano jedanput tjedno. Nakon rekonstitucije, injekcija se mora odmah primijeniti.

Supkutanu injekciju mora se uvijek primjenjivati u isto doba dana kako bi se povećala suradljivost, a mjesto primjene injekcije mora se mijenjati da se spriječi lipoatrofija.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Somatropin ne smije se primijeniti kad postoji bilo kakav dokaz tumorske aktivnosti. Prije početka terapije hormonom rasta intrakranijalni tumori moraju biti neaktivni, a antitumorska terapija dovršena. Liječenje se mora prekinuti ako se dokaže (ponovni) rast tumora.
- S liječenjem Somatropinom ne smije se započeti u bolesnika s akutnom kritičnom bolešću zbog komplikacija nakon otvorene operacije srca ili trbuha, višestrukim traumatskim ozljedama ili u bolesnika koji imaju akutno respiratorno zatajenje ili slična stanja.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Zloćudne bolesti

Bolesnici koji su prethodno imali zloćudnu bolest moraju se redovito pregledavati zbog progresije ili povratka bolesti.

## Benigna intrakranijalna hipertenzija

U slučajevima teške ili ponavljajuće glavobolje, tegoba s vidom, mučnine i/ili povraćanja, preporučuje se fundoskopija zbog sumnje na edem papile. Ako se potvrdi edem papile, potrebno je uzeti u obzir dijagnozu benigne intrakranijalne hipertenzije i, po potrebi, prekinuti liječenje hormonom rasta. Za sada nema dovoljno dokaza na temelju kojih bi se mogle donositi kliničke odluke za bolesnike s prethodnom riješenom intrakranijalnom hipertenzijom. Ako se ponovno započne s liječenjem hormonom rasta, potrebno je pažljivo pratiti simptome intrakranijalne hipertenzije.

## Inzulinska osjetljivost

Budući da ljudski hormon rasta (hGH) može dovesti do inzulinske rezistencije i hiperglikemije, bolesnici liječeni ovim lijekom moraju se nadzirati zbog znakova intolerancije glukoze. U bolesnika s već manifestnom šećernom bolešću moguća je prilagodba antidijabetičke terapije prilikom započinjanja terapije somatotropinom. Bolesnici sa šećernom bolešću, intolerancijom glukoze ili dodatnim čimbenicima rizika za šećernu bolest moraju se pažljivo nadzirati tijekom terapije somatotropinom.

## Funkcija štitne žlijezde

Hormon rasta povećava ekstratiroidno konverziju T4 u T3, što može dovesti do smanjenja koncentracije T4 u serumu i povećanja koncentracije T3 u serumu. Hipotireoidizam se može razviti u bolesnika s centralnim supkliničkim hipotireoidizmom nakon početka terapije hormonom rasta. Neodgovarajuće liječenje hipotireoidizma može spriječiti optimalni odgovor na somatotropin. U bolesnika s hipopituitarizmom koji primaju nadomjesnu terapiju tiroksinom može se razviti hiperpituitarizam. Stoga se u svih bolesnika mora pažljivo pratiti funkcija štitne žlijezde.

## Funkcija nadbubrežne žlijezde

Liječenje hormonom rasta može pospješiti razvoj insuficijencije nadbubrežne žlijezde i potencijalno smrtonosne adrenalne krize u bolesnika s organskim NHR ili idiopatskim panhipopituitarizmom. Stoga je od ključne važnosti procijeniti početne vrijednosti i stresnu dozu glukokortikoida koju će možda biti potrebno prilagoditi kad započne terapija hormonom rasta.

## Odrasli s NHR nastalim u djetinjstvu

Mladi odrasli bolesnici sa zatvorenim epifizama koji su prethodno bili liječeni kao djeca zbog NHR moraju se ponovno procijeniti na NHR prema kriterijima za odrasle bolesnike (vidjeti dio 4.1) prije početka nadomjesne terapije dozama koje se preporučuju za odrasle.

## Druge mjere opreza

Ovaj lijek nije indiciran za liječenje bolesnika sa zastojem u rastu zbog Prader-Willijevog sindroma, osim ako imaju i dijagnozu NHR. Zabilježeni su slučajevi apneje u snu i iznenadne smrti nakon početka terapije hormonom rasta u bolesnika s Prader-Willijevim sindromom, koji su imali jedan ili više od sljedećih čimbenika rizika: izrazitu pretilost, anamnezu opstrukcije gornjih dišnih puteva ili apneju u snu ili neidentificiranu respiratornu infekciju.

Nakon slučajne intramuskularne injekcije može se razviti hipoglikemija.

## Protutijela

Neki bolesnici mogu razviti protutijela na ovaj lijek. Somatotropin Biopartners doveo je do razvoja protutijela u približno 4% odraslih bolesnika. Ova protutijela imaju malu sposobnost vezanja i njihovo stvaranje nije povezano ni s kakvim kliničkim posljedicama.

## Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Prekomjerna terapija glukokortikoidima može inhibirati djelovanje hGH. Bolesnicima koji istovremeno primaju terapiju glukokortikoidima moraju se pažljivo prilagoditi doze. Hormon rasta povećava ekstratiroidno pretvaranje tiroksina (T4) u trijodotironin (T3) i može otkriti prikriveni centralni hipotireoidizam. Stoga će možda biti potrebno započeti ili prilagoditi nadomjesnu terapiju tiroksinom.

Hormon rasta smanjuje pretvaranje kortizona u kortizol i može otkriti prethodno neotkriveni centralni hipoadrenalizam ili dovesti do neučinkovitosti nadomjesne terapije niskim dozama glukokortikoidima. U žena koje uzimaju peroralne estrogene mogu biti potrebne više doze somatropina da bi se postigao terapijski cilj, vidjeti dio 4.2.

Bolesnici koji uzimaju inzulin za šećernu bolest moraju se pažljivo pratiti tijekom liječenja somatropinom. Budući da hGH može izazvati inzulinsku rezistenciju, može biti potrebna prilagodba doze inzulina.

Primjena somatropina može povećati klirens spojeva za koje se zna da ih metaboliziraju izoenzimi citokroma P450. Klirens spojeva koje metabolizira citokrom P450 3A4 (npr. spolni steroidi, kortikosteroidi, antikonvulzivi i ciklosporin) može biti povećan, dovodeći do nižih razina ovih spojeva u plazmi. Kliničko značenje ovoga nije poznato.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi

Ne preporučuje se koristiti Somatropin Biopartners u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni ovog lijeka u trudnica. Vrlo ograničeni podaci o izloženosti drugim pripravcima somatropina u ranoj trudnoći ne ukazuju na štetne ishode trudnoće. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Tijekom normalne trudnoće, razina pituitarnog hormona rasta znatno opada nakon 20. tjedna gestacije, kada ga gotovo potpuno zamjenjuje placentalni hormon rasta do 30. tjedna. S obzirom na to, kontinuirana nadomjesna terapija somatropinom najvjerojatnije ne bi bila potrebna u žena s nedostatkom hormona rasta u trećem tromjesečju trudnoće. Ne preporučuje se koristiti Somatropin Biopartners tijekom trudnoće.

### Dojenje

Nisu provedena klinička ispitivanja Somatropin Biopartnersa u dojilja. Nije poznato izlučuju li se somatropin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko; međutim, nije vjerojatna apsorpcija cijelog proteina iz gastrointestinalnog trakta dojenčeta. Potreban je oprez kad se ovaj lijek primjenjuje dojiljama.

### Plodnost

Ispitivanja na životinjama pomoću drugih formulacija somatropina pokazala su štetne učinke, ali dostupni neklinički podaci ne smatraju se dostatnima da bi se mogli izvući čvrsti zaključci o primjeni u ljudi (vidjeti dio 5.3).

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Somatropin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Klinička ispitivanja uključila su približno 530 bolesnika liječenih Somatropinom Biopartners. Kad su nastale nuspojave, pokazale su se prolaznima i po težini su općenito bile blage do umjerene. Sigurnosni profil Somatropina Biopartners općenito je sukladan dobro poznatom sigurnosnom profilu svakodnevnog liječenja hormonom rasta. Najčešće zabilježene nuspojave bile su reakcije na mjestu primjene injekcije, periferni edemi, glavobolja, mialgija, artralgiya, parestezija, hipotireoidizam i snižen slobodni tiroksin.

##### Tablični popis nuspojava

Opažene su sljedeće nuspojave tijekom liječenja Somatropinom Biopartners u 6-mjesečnom kontroliranom kliničkom ispitivanju u 151 odraslih bolesnika s NHR nastalim u odrasloj dobi ili djetinjstvu i u 6-mjesečnom produžetku ispitivanja. Dodatne prijave na temelju objavljenih informacija o svakodnevnom liječenju hormonom rasta označene su asteriskom.

Učestalost niže navedenih nuspojava definirana je pomoću sljedeće konvencije: Vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

##### Infekcije i infestacije

Često: herpes simpleks

##### Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Često: napredovanje novotvorine (1 slučaj napredovanja novotvorine u bolesnice s anamnezom neurofibromatoze i radioterapije), viseći kožni fibrom, kraniofaringeom

##### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: smanjeni ili povećani broj bijelih krvnih stanica, povećani glikozilirani hemoglobin, sniženi hemoglobin

##### Poremećaji imunološkog sustava

Često: stvaranje protutijela na hormon rasta

##### Endokrini poremećaji

Često: adrenalna insuficijencija, smanjeni slobodni tiroksin, smanjeni slobodni trijodotironin, povišeni TSH u krvi, hipotireoidizam\*

##### Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo često: blaga hiperglikemija\*

Često: oštećenje tolerancije glukoze natašte, hiperlipidemija, povišen inzulin u krvi, povišen kolesterol u krvi, sniženi natrij u krvi, povišeni trigliceridi u krvi, povišena glukoza u krvi, povišen ili snižen HDL, povišen LDL

Nepoznato: inzulinska rezistencija\*

##### Psijijatrijski poremećaji

Često: nesanica

##### Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja

Često: parestezija, hipoestezija, sindrom karpalnog kanala, omaglica, pospanost

Rijetko: benigna intrakranijalna hipertenzija\*

#### Poremećaji oka

Često: konjunktivitis, smanjena oštrina vida

#### Poremećaji uha i labirinta

Često: vrtoglavica

#### Srčani poremećaji

Često: tahikardija, abnormalan/nepravilan rad srca

#### Krvožilni poremećaji

Često: hipertenzija, povišen krvni tlak

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: epistaksa

#### Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina

#### Poremećaji jetre i žuči

Često: hiperbilirubinemija, kolecistitis, abnormalni rezultati jetrenih testova

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: otok lica, akne, alergijski dermatitis, hiperhidroza, urtikarija, osip

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: bol u leđima, bol u ekstremitetima, artralgiya, bol u ramenu, mišićno-koštana ukočenost, bol u kostima, mišićna slabost, osjećaj težine, tendinitis, otok zglobova, artritis, mišićno-koštana bol, mialgija\*

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Često: hematurija, povećana mokraćna kiselina u krvi, povećan kreatinin u krvi

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često: bolnost bradavica

Manje često: ginekomastija\*

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: periferni edemi, edemi (lokalni i generalizirani)\*

Često: umor, bol, astenija, edem lica, lokalni otok, edemi, žeđ, malaksalost, bol u prsištu, povećana tjelesna težina, bol na mjestu injekcije

#### Pretrage

Često: povišen fosfor u krvi, povišen ili snižen IGF

#### Opis odabranih nuspojava

#### Imunogenost

Neki bolesnici mogu razviti protutijela na rhGH. Somatropin Biopartners izazvao je stvaranje protutijela u približno 4% odraslih bolesnika. Ova protutijela imaju malu sposobnost vezanja i njihovo stvaranje nije povezano ni s kakvim kliničkim posljedicama.

S obzirom na protutijela protiv staničnih proteina domaćina, u nekih bolesnika liječenih ovim lijekom pronađeni su niski titri protutijela na protein *S. cerevisiae* u sličnim razinama kao kod normalne neliječene populacije. Stvaranje takvih protutijela s niskom aktivnošću vezanja najvjerojatnije nije klinički važna.

### Zloćudne bolesti/tumori

Zabilježeni su slučajevi ponovne pojave zloćudnog ili benignog tumora, novonastalih i sekundarnih tumora vremenski povezanih s terapijom somatropinom.

### Pedijatrijska populacija

Uz iznimku reakcija povezanih s mjestom injekcije i stvaranje protutijela na rhGH koja su bila zabilježena češće u djece nego u odraslih, sigurnosni profil Somatropina Biopartners sličan je kod djece i odraslih.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Akutno predoziranje može dovesti u početku do hipoglikemije, a poslije toga do hiperglikemije. Zbog toga što je ovo lijek s produljenim oslobađanjem, vršne razine hormona rasta mogu se očekivati približno 15 sati nakon injekcije, vidjeti dio 5.2. Dugotrajno predoziranje može rezultirati znakovima i simptomima gigantizma i/ili akromegalije koji su sukladni poznatim učincima prekomjerne količine hGH.

Liječenje je simptomatsko i potporno. Nema antidota za predoziranje somatropinom. Preporučuje se pratiti funkciju štitne žlijezde nakon predoziranja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: pituitarni i hipotalamički hormoni i analozi, somatropin i agonisti, ATK oznaka: H01AC01

Somatropin u ovom lijeku je polipeptidni hormon porijeklom iz rekombinantne DNK. Ima 191 aminokiselinskih ostataka i molekularnu težinu od 22 125 Daltona. Slijed aminokiselina u djelatnoj tvari istovjetan je onome hGH iz hipofize. Somatropin u ovom lijeku sintetiziran je u kvascu (*Saccharomyces cerevisiae*).

### Mehanizam djelovanja

Biološki učinci somatropina jednaki su učincima hGH porijekla iz hipofize.

Somatropin potiče sintezu staničnih proteina i zadržavanje dušika. Najizrazitiji učinak somatropina u djece je stimulacija ploče rasta dugih kostiju.

### Farmakodinamički učinci

Somatropin potiče metabolizam lipida; povećava masne kiseline u plazmi i kolesterol u lipoproteinima visoke gustoće (HDL) te snižava ukupni kolesterol u plazmi.

Terapija somatropinom ima povoljan učinak na sastav tijela u bolesnika s NHR, na način da se smanjuju tjelesne zalihe masti, a povećava bezmasna tjelesna masa. Dugotrajno liječenje bolesnika s nedostatkom hormona rasta povećava mineralnu gustoću kostiju.

Somatropin može izazvati inzulinsku rezistenciju. Velike doze somatropina mogu narušiti toleranciju glukoze.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost u odraslih s NHR bila je procijenjena u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom, multicentričnom ispitivanju faze III na usporednim skupinama. Ovo glavno ispitivanje faze III uključilo je 151 odraslog bolesnika s NHR nastalim u odrasloj dobi ili djetinjstvu i trajalo je 6 mjeseci. Nakon 6 mjeseci liječenja Somatropinom Biopartners svakog tjedna postojalo je statistički značajno smanjenje mase masnog tkiva za 1,6 kg u skupini koja je primala Somatropin Biopartners u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Slično poboljšanje bilo je opaženo za sekundarne ishode djelotvornosti, naime, povećanje bezmasne tjelesne mase, serumskog IGF-I i IGF-I SDS. Učinci su bili održani tijekom svih 6 mjeseci praćenja.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon ponovljene tjedne supkutane primjene srednje doze od 4,4 mg somatropina s produljenim oslobađanjem odraslima s NHR,  $C_{max}$  ljudskog hormona rasta (hGH) u plazmi iznosio je oko 4,5 ng/ml, a  $t_{max}$  oko 15 sati. Prividni poluvijek iznosio je oko 16,8 sati u odraslih, vjerojatno odražavajući sporu apsorpciju s mjesta injekcije.

Nakon primjene Somatropina Biopartners,  $t_{max}$  nastupio je kasnije i poluvijek je bio dulji nego kad su se prethodno primjenjivali lijekovi s neposrednim oslobađanjem jedanput na dan u istih ispitanika, što je bio odraz sporijeg i dugotrajnijeg oslobađanja hGH s mjesta injekcije Somatropina Biopartners.

### Distribucija

Nije opaženo nakupljanje hGH nakon višestrukih doza ovog lijeka.

### Biotransformacija / Eliminacija

Metabolički ishod za hGH uključuje klasični katabolizam proteina u jetri i bubrezima.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinička farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja u pasa i mladih majmuna pokazala su da je Somatropin Biopartners oslobađao rekombinantni hGH na produljen način i povisio IGF-I u serumu za dulje razdoblje u trajanju do 5-6 dana.

Neklinički podaci nisu ukazali na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Ispitivanja na životinjama ovog lijeka nisu dostatna da bi se potpuno mogao procijeniti toksični potencijal na reproduktivni sustav. Iz ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedenih s drugim somatropinskim lijekovima, nema dokaza povećanog rizika od nuspojava za embrij ili fetus. Pokazalo se da doze više od terapijskih doza za ljude imaju štetne učinke na reproduktivnu funkciju mužjaka i ženki štakora i mužjaka pasa, moguće putem prekida hormonske regulacije. U kunića i majmuna nisu opaženi štetni učinci.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja kancerogenosti Somatropina Biopartners. Nema posebnih ispitivanja koja su se bavila lokalnom podnošljivošću u životinja nakon supkutane injekcije, ali podaci dostupni iz ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza otkrili su otok i upalni infiltrat na mjestu injekcije.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Prašak:

natrijev hijaluronat

fosfolipidi jaja

natrijev dihidrogenfosfat, bezvodni

natrijev hidrogenfosfat, bezvodni.

Otapalo:

trigliceridi srednje duljine lanca.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

Nakon rekonstitucije: s mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 -8°C). Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Prašak: bočica (staklo tipa I) zatvorena gumenim (butilnim) čepom i žutim „flip-off“ poklopcem (aluminij i plastika).

Otapalo: bočica (staklo tipa I) zatvorena gumenim (butilnim) čepom i „flip-off“ poklopcem (aluminij i plastika).

Jedna bočica s praškom sadrži 2 mg somatropina; jedna bočica otapala sadrži 1,5 ml tekućine.

Veličina pakiranja: 4 bočice praška i 4 bočice otapala.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

#### Rekonstitucija

Somatropin Biopartners 2 mg treba rekonstituirati s 0,4 ml otapala.

Suspenzija izgledom treba biti jednolika i bijela.

Bočica sadrži nešto više somatropin praška kako bi se omogućilo izvlačenje do 2 mg (0,2 ml suspenzije) somatropina nakon rekonstitucije.

Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Rekonstituciju i razrjeđivanje potrebno je provesti pomoću aseptičkih tehnika kako bi se osigurala sterilnost pripremljene suspenzije. Bočicu s otapalom treba zagrijati na sobnu temperaturu, a bočicu s praškom kucnuti i protresti kako bi se provjerilo da se prašak slobodno miče. Nakon uklanjanja zaštitnih poklopaca s vrha obje bočice, potrebno je očistiti gumene čepove vaticom natopljenom alkoholom. Za izvlačenje otapala iz bočice treba upotrijebiti graduiranu štrcaljku od 1 ml s iglom od 19 Gauge-a ili širom. Štrcaljku treba napuniti volumenom zraka koji je jednak potrebnom volumenu

otapala za injekciju i ubrizgati taj zrak u bočicu s otapalom da se olakša izvlačenje otapala. Bočicu s uvedenom štrcaljkom treba okrenuti naopako, a vršak igle treba biti postavljen u otapalo. Da bi se uklonili mjehurići zraka, treba nježno kucnuti po štrcaljki. Klip treba nježno potiskivati sve dok se ne uklone svi mjehurići iz štrcaljke i igle. Štrcaljku treba napuniti ispravnim volumenom otapala za injekciju kako je navedeno gore i iglu štrcaljke nakon toga izvući iz bočice. Preostalo otapalo ne smije se upotrijebiti za drugu pripremu.

Držeći iglu uz unutarnju stijenku bočice, potrebno je ubrizgati cijeli sadržaj štrcaljke u bočicu s praškom. Bez dodirivanja gumenog vrha bočicu treba žustro mućkati kružnim pokretima dok se sav sadržaj ne promiješa. Za to je obično potrebno približno 60 sekundi, ali može trebati i do 90 sekundi. S mućkanjem kružnim pokretima treba prestati kad suspenzija izgledom postane jednolična, bijela i sav prašak s dna bude raspršen. Nakon rekonstitucije, lijek treba primijeniti odmah, prije nego što se suspenzija slegne. Ako se ne primijeni odmah, suspenzija se mora ponovno rekonstituirati mućkanjem kružnim pokretima neposredno prije injekcije. U sterilnu štrcaljku potrebno je izvući odgovarajući volumen kroz sterilnu iglu od 26 Gaugea: bočica s uvedenom štrcaljkom treba biti okrenuta naopako, a vršak igle postavljen u suspenziju koja se potom polako izvlači. Da bi se uklonili mjehurići zraka, potrebno je nježno kucnuti po štrcaljki. Prije primjene, prašak treba homogeno suspendirati u otapalu injekcije. Štrcaljku treba držati uspravno i nježno potiskivati klip sve dok se na vršku igle ne pojavi kapljica. Mjesto injekcije se treba očistiti vaticom natopljenom alkoholom i suspenziju ubrizgati u vremenu od 5 sekundi.

Detaljne informacije o tome kako primijeniti ovaj lijek nalaze se u dijelu 3 Upute o lijeku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioPartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Njemačka  
Tel: +49 (0) 7121 948 7756  
Faks: +49 (0) 7121 346 255  
E-mail: [info@biopartners.de](mailto:info@biopartners.de)

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/849/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 5. kolovoza 2013.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Somatropin Biopartners 4 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna bočica osigurava 4 mg somatropina\* (što odgovara 12 IU).

Nakon rekonstitucije, 0,4 ml suspenzije sadrži 4 mg somatropina (10 mg/ml).

\*proizvedeno u kvascu *Saccharomyces cerevisiae* pomoću tehnologije rekombinantne DNK

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Bijeli ili gotovo bijeli prašak. Otapalo je bistra, uljna tekućina.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Somatropin Biopartners je indiciran za nadomjesnu terapiju endogenim hormonom rasta u odraslih s nedostatkom hormona rasta (NHR) koji je nastao u djetinjstvu ili odrasloj dobi.

Nastanak u odrasloj dobi: Bolesnici s NHR u odrasloj dobi definirani su kao bolesnici s poznatom hipotalamičko-pituitarnom patologijom i najmanje jednim dodatnim nedostatkom hormona hipofize osim prolaktina. Ovi bolesnici moraju provesti jedan dinamički test da bi se dijagnosticirao ili isključio NHR.

Nastanak u djetinjstvu: U bolesnika u kojih je izolirani NHR nastao u djetinjstvu (nema dokaza hipotalamičko-pituitarne bolesti niti zračenja glave) moraju se napraviti dva dinamička testa nakon završetka rasta, osim kod onih s niskim koncentracijama inzulinu sličnog čimbenika rasta-1 (IGF-I) (skor < -2 standardne devijacije (SDS)), kod kojih se može razmotriti jedan test. Granična vrijednost dinamičkog testa mora biti strogo određena.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Dijagnozu i terapiju ovim lijekom moraju započeti i nadzirati liječnici s odgovarajućim iskustvom u dijagnozi i liječenju bolesnika s NHR.

#### Doziranje

Somatropin Biopartners mora se primijeniti supkutano u koncentraciji od 10 mg/ml.

### Početna doza

Općenito, 2 mg jedanput tjedno za sve bolesnike osim bolesnica koje primaju peroralnu terapiju estrogenom koje moraju primati 3 mg jedanput tjedno. U starijih i pretilih bolesnika možda će biti potrebne niže doze.

| Spol                              | Početna doza |
|-----------------------------------|--------------|
| muškarci                          | 2 mg (6 IU)  |
| žene (ne na peroralnom estrogenu) | 2 mg (6 IU)  |
| žene (na peroralnom estrogenu)    | 3 mg (9 IU)  |

### Prilagodba doze

U početku je kod bolesnika potrebno procijeniti razine IGF-I u vremenskim razmacima od 3 do 4 tjedna sve dok IGF-I SDS ne bude u ciljnom rasponu od -0,5 do +1,5. Uzorci se moraju uzeti 4 dana nakon prethodne doze (4. dan). Možda će biti potrebno ponovno prilagoditi dozu, ovisno o odgovoru IGF-I u bolesnika. S obzirom na razine IGF-I treba postupiti kako je navedeno niže.

| IGF-I SDS                                                                      | Postupak s obzirom na prethodnu dozu             | Promjena doze u to vrijeme                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| IGF-I SDS niži od -1                                                           | povisiti                                         | +1,5 mg (žene na peroralnim estrogenima)<br>+1,0 mg (svi drugi bolesnici) |
| IGF-I SDS u rasponu od -1 to +1 i porast manji od 1 SDS od početne vrijednosti | povisiti                                         | +1,5 mg (žene na peroralnim estrogenima)<br>+1,0 mg (svi drugi bolesnici) |
| IGF-I SDS u rasponu od -1 do +1 i porast više od 1 SDS od početne vrijednosti  | održavati                                        | nema                                                                      |
| IGF-I SDS u rasponu od +1 do +2                                                | održavati ili sniziti ovisno o kliničkom statusu | nema ili -0,5 mg (svi bolesnici)                                          |
| IGF-I SDS veći od +2                                                           | sniziti                                          | -0,5 mg (svi bolesnici)                                                   |

IGF-I = inzulinu sličan čimbenik rasta-1, SDS = skor standardne devijacije.

### **Pretvorba potrebne doze u volumen injekcije i jačinu bočice**

| Doza somatotropina (mg) | Bočice i otapalo potrebni za pripremu jedne doze*     | Volumen injekcije (ml) |
|-------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------|
| 2,5                     | jedna bočica od 4 mg rekonstituirana s 0,6 ml otapala | 0,25                   |
| 3                       |                                                       | 0,3                    |
| 3,5                     |                                                       | 0,35                   |
| 4                       |                                                       | 0,4                    |

\*Jedna bočica sadrži nešto više praška somatotropina kako bi se omogućilo izvlačenje potrebne količine somatotropina nakon rekonstitucije (vidjeti dio 6.6).

Za druge doze dostupne su bočice s 2 ili 7 mg somatotropina.

Potrebno je primijeniti najmanju učinkovitu dozu. Cilj liječenja moraju biti koncentracije IGF-I unutar -0,5 i +1,5 SDS za srednju vrijednost korigiranu za dob.

Da bi se postigao definirani cilj liječenja, muškarcima će možda trebati niža doza hormona rasta nego ženama. Kod primjene peroralnog estrogena u žena potrebna je veća doza. Tijekom vremena može se opaziti pojačana osjetljivost na hormon rasta (izražena kao promjena u IGF-I po dozi hormona rasta). Stoga se točnost doze hormona rasta mora kontrolirati svakih 6 mjeseci.

Dozu somatropina potrebno je sniziti u slučajevima perzistentnih edema ili teške parestezije, kako bi se izbjegao razvoj sindroma karpalnog kanala.

Doza se može postupno snižavati za 0,5 mg. Ako simptomi koji su doveli do sniženja doze nestanu, prema procjeni liječnika doza se može održavati na toj sniženoj razini ili povišiti sukladno shemi za prilagodbu prikazanoj gore. Ako se simptom ponovno pojavi nakon povećanja doze, onda dozu treba održavati na prethodnoj nižoj dozi.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Iskustvo s liječenjem somatropinom u bolesnika u dobi iznad 60 godina je ograničeno. Potrebna doza može biti niža s povećanjem dobi.

##### *Oštećenje funkcije bubrega/jetre*

Nema dostupnih informacija o bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre te se ne mogu dati preporuke za konkretne doze.

##### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene Somatropina Biopartners 4 mg u pedijatrijske populacije u indikaciji dugotrajnog liječenja zaostajanja u rastu zbog nedostatnog lučenja endogenog hormona rasta. Za liječenje djece i adolescenata u dobi od 2 do 18 godina moraju se koristiti bočice od 10 mg i 20 mg ovog lijeka.

#### Način primjene

Bolesnika ili njegovatelja mora se podučiti kako bi se osiguralo razumijevanje postupka primjene prije nego što mu se dopusti da (sam sebi) ubrizgava lijek.

Somatropin Biopartners primjenjuje se supkutano jedanput tjedno. Nakon rekonstitucije, injekcija se mora odmah primijeniti.

Supkutanu injekciju mora se uvijek primjenjivati u isto doba dana kako bi se povećala suradljivost, a mjesto primjene injekcije mora se mijenjati da se spriječi lipoatrofija.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Somatropin ne smije se primijeniti kad postoji bilo kakav dokaz tumorske aktivnosti. Prije početka terapije hormonom rasta intrakranijalni tumori moraju biti neaktivni, a antitumorska terapija dovršena. Liječenje se mora prekinuti ako se dokaže (ponovni) rast tumora.
- S liječenjem Somatropinom ne smije se započeti u bolesnika s akutnom kritičnom bolešću zbog komplikacija nakon otvorene operacije srca ili trbuha, višestrukim traumatskim ozljedama ili u bolesnika koji imaju akutno respiratorno zatajenje ili slična stanja.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Zloćudne bolesti

Bolesnici koji su prethodno imali zloćudnu bolest moraju se redovito pregledavati zbog progresije ili povratka bolesti.

## Benigna intrakranijalna hipertenzija

U slučajevima teške ili ponavljajuće glavobolje, tegoba s vidom, mučnine i/ili povraćanja, preporučuje se fundoskopija zbog sumnje na edem papile. Ako se potvrdi edem papile, potrebno je uzeti u obzir dijagnozu benigne intrakranijalne hipertenzije i, po potrebi, prekinuti liječenje hormonom rasta. Za sada nema dovoljno dokaza na temelju kojih bi se mogle donositi kliničke odluke za bolesnike s prethodnom intrakranijalnom hipertenzijom. Ako se ponovno započne s liječenjem hormonom rasta, potrebno je pažljivo pratiti simptome intrakranijalne hipertenzije.

## Inzulinska osjetljivost

Budući da ljudski hormon rasta (hGH) može dovesti do inzulinske rezistencije i hiperglikemije, bolesnici liječeni ovim lijekom moraju se nadzirati zbog znakova intolerancije glukoze. U bolesnika s već manifestnom šećernom bolešću moguća je prilagodba antidijabetičke terapije prilikom započinjanja terapije somatropinom. Bolesnici sa šećernom bolešću, intolerancijom glukoze ili dodatnim čimbenicima rizika za šećernu bolest moraju se pažljivo nadzirati tijekom terapije somatropinom.

## Funkcija štitne žlijezde

Hormon rasta povećava ekstratiroidno konverziju T4 u T3, što može dovesti do smanjenja koncentracije T4 u serumu i povećanja koncentracije T3 u serumu. Hipotireoidizam se može razviti u bolesnika s centralnim supkličičkim hipotireoidizmom nakon početka terapije hormonom rasta. Neodgovarajuće liječenje hipotireoidizma može spriječiti optimalni odgovor na somatropin. U bolesnika s hipopituitarizmom koji primaju nadomjesnu terapiju tiroksinom može se razviti hiperpituitarizam. Stoga se u svih bolesnika mora pažljivo pratiti funkcija štitne žlijezde.

## Funkcija nadbubrežne žlijezde

Liječenje hormonom rasta može pospješiti razvoj insuficijencije nadbubrežne žlijezde i potencijalno smrtonosne adrenalne krize u bolesnika s organskim NHR ili idiopatskim panhipopituitarizmom. Stoga je od ključne važnosti procijeniti početne vrijednosti i stresnu dozu glukokortikoida koju će možda biti potrebno prilagoditi kad započne terapija hormonom rasta.

## Odrasli s NHR nastalim u djetinjstvu

Mladi odrasli bolesnici sa zatvorenim epifizama koji su prethodno bili liječeni kao djeca zbog NHR moraju se ponovno procijeniti na NHR prema kriterijima za odrasle bolesnike (vidjeti dio 4.1) prije početka nadomjesne terapije dozama koje se preporučuju za odrasle.

## Druge mjere opreza

Ovaj lijek nije indiciran za liječenje bolesnika sa zastojem u rastu zbog Prader-Willijevog sindroma, osim ako imaju i dijagnozu NHR. Zabilježeni su slučajevi apneje u snu i iznenadne smrti nakon početka terapije hormonom rasta u bolesnika s Prader-Willijevim sindromom, koji su imali jedan ili više od sljedećih čimbenika rizika: izrazitu pretilost, anamnezu opstrukcije gornjih dišnih puteva ili apneju u snu ili neidentificiranu respiratornu infekciju.

Nakon slučajne intramuskularne injekcije može se razviti hipoglikemija.

## Protutijela

Neki bolesnici mogu razviti protutijela na ovaj lijek. Somatropin Biopartners doveo je do razvoja protutijela u približno 4% odraslih bolesnika. Ova protutijela imaju malu sposobnost vezanja i njihovo stvaranje nije povezano ni s kakvim kliničkim posljedicama.

## Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Prekomjerna terapija glukokortikoidima može inhibirati djelovanje hGH. Bolesnicima koji istovremeno primaju terapiju glukokortikoidima moraju se pažljivo prilagoditi doze.

Hormon rasta povećava ekstratiroidno pretvaranje tiroksina (T4) u trijodotironin (T3) i može otkriti prikriveni centralni hipotireoidizam. Stoga će možda biti potrebno započeti ili prilagoditi nadomjesnu terapiju tiroksinom.

Hormon rasta smanjuje pretvaranje kortizona u kortizol i može otkriti prethodno neotkriveni centralni hipoadrenalizam ili dovesti do neučinkovitosti nadomjesne terapije niskim dozama glukokortikoidima. U žena koje uzimaju peroralne estrogene mogu biti potrebne više doze somatropina da bi se postigao terapijski cilj, vidjeti dio 4.2.

Bolesnici koji uzimaju inzulin za šećernu bolest moraju se pažljivo pratiti tijekom liječenja somatropinom. Budući da hGH može izazvati inzulinsku rezistenciju, može biti potrebna prilagodba doze inzulina.

Primjena somatropina može povećati klirens spojeva za koje se zna da ih metaboliziraju izoenzimi citokroma P450. Klirens spojeva koje metabolizira citokrom P450 3A4 (npr. spolni steroidi, kortikosteroidi, antikonvulzivi i ciklosporin) može biti povećan, dovodeći do nižih razina ovih spojeva u plazmi. Kliničko značenje ovoga nije poznato.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi

Ne preporučuje se koristiti Somatropin Biopartners u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

#### Trudnoća

Nema podataka o primjeni ovog lijeka u trudnica. Vrlo ograničeni podaci o izloženosti drugim pripravicima somatropina u ranoj trudnoći ne ukazuju na štetne ishode trudnoće. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Tijekom normalne trudnoće, razina pituitarnog hormona rasta znatno opada nakon 20. tjedna gestacije, kada ga gotovo potpuno zamjenjuje placentalni hormon rasta do 30. tjedna. S obzirom na to, kontinuirana nadomjesna terapija somatropinom najvjerojatnije ne bi bila potrebna u žena s nedostatkom hormona rasta u trećem tromjesečju trudnoće. Ne preporučuje se koristiti Somatropin Biopartners tijekom trudnoće.

#### Dojenje

Nisu provedena klinička ispitivanja Somatropin Biopartnersa u dojilja. Nije poznato izlučuju li se somatropin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko; međutim, nije vjerojatna apsorpcija cijelog proteina iz gastrointestinalnog trakta dojenčeta. Potreban je oprez kad se ovaj lijek primjenjuje dojiljama.

#### Plodnost

Ispitivanja na životinjama pomoću drugih formulacija somatropina pokazala su štetne učinke, ali dostupni neklinički podaci ne smatraju se dostatnima da bi se mogli izvući čvrsti zaključci o primjeni u ljudi (vidjeti dio 5.3).

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Somatropin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Klinička ispitivanja uključila su približno 530 bolesnika liječenih Somatropinom Biopartners. Kad su nastale nuspojave, pokazale su se prolaznima i po težini su općenito bile blage do umjerene. Sigurnosni profil Somatropina Biopartners općenito je sukladan dobro poznatom sigurnosnom profilu svakodnevnog liječenja hormonom rasta. Najčešće zabilježene nuspojave bile su reakcije na mjestu primjene injekcije, periferni edemi, glavobolja, mialgija, artralgiya, parestezija, hipotireoidizam i snižen slobodni tiroksin.

##### Tablični popis nuspojava

Opažene su sljedeće nuspojave tijekom liječenja Somatropinom Biopartners u 6-mjesečnom kontroliranom kliničkom ispitivanju u 151 odraslih bolesnika s NHR nastalim u odrasloj dobi ili djetinjstvu i u 6-mjesečnom produžetku ispitivanja. Dodatne prijave na temelju objavljenih informacija o svakodnevnom liječenju hormonom rasta označene su asteriskom.

Učestalost niže navedenih nuspojava definirana je pomoću sljedeće konvencije: Vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

##### Infekcije i infestacije

Često: herpes simpleks

##### Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Često: napredovanje novotvorine (1 slučaj napredovanja novotvorine u bolesnice s anamnezom neurofibromatoze i radioterapije), viseći kožni fibrom, kraniofaringeom

##### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: smanjeni ili povećani broj bijelih krvnih stanica, povećani glikozilirani hemoglobin, sniženi hemoglobin

##### Poremećaji imunološkog sustava

Često: stvaranje protutijela na hormon rasta

##### Endokrini poremećaji

Često: adrenalna insuficijencija, smanjeni slobodni tiroksin, smanjeni slobodni trijodotironin, povišeni TSH u krvi, hipotireoidizam\*

##### Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo često: blaga hiperglikemija\*

Često: oštećenje tolerancije glukoze natašte, hiperlipidemija, povišen inzulin u krvi, povišen kolesterol u krvi, sniženi natrij u krvi, povišeni trigliceridi u krvi, povišena glukoza u krvi, povišen ili snižen HDL, povišen LDL

Nepoznato: inzulinska rezistencija\*

##### Psihijatrijski poremećaji

Često: nesanica

##### Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja

Često: parestezija, hipoestezija, sindrom karpalnog kanala, omaglica, pospanost

Rijetko: benigna intrakranijalna hipertenzija\*

#### Poremećaji oka

Često: konjunktivitis, smanjena oštrina vida

#### Poremećaji uha i labirinta

Često: vrtoglavica

#### Srčani poremećaji

Često: tahikardija, abnormalan/nepravilan rad srca

#### Krvožilni poremećaji

Često: hipertenzija, povišen krvni tlak

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: epistaksa

#### Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina

#### Poremećaji jetre i žuči

Često: hiperbilirubinemija, kolecistitis, abnormalni rezultati jetrenih testova

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: otok lica, akne, alergijski dermatitis, hiperhidroza, urtikarija, osip

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: bol u leđima, bol u ekstremitetima, artralgiya, bol u ramenu, mišićno-koštana ukočenost, bol u kostima, mišićna slabost, osjećaj težine, tendinitis, otok zglobova, artritis, mišićno-koštana bol, mialgija\*

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Često: hematurija, povećana mokraćna kiselina u krvi, povećan kreatinin u krvi

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često: bolnost bradavica

Manje često: ginekomastija\*

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: periferni edemi, edemi (lokalni i generalizirani)\*

Često: umor, bol, astenija, edem lica, lokalni otok, edemi, žeđ, malaksalost, bol u prsištu, povećana tjelesna težina, bol na mjestu injekcije

#### Pretrage

Često: povišen fosfor u krvi, povišen ili snižen IGF

#### Opis odabranih nuspojava

#### Imunogeničnost

Neki bolesnici mogu razviti protutijela na rhGH. Somatropin Biopartners izazvao je stvaranje protutijela u približno 4% odraslih bolesnika. Ova protutijela imaju malu sposobnost vezanja i njihovo stvaranje nije povezano ni s kakvim kliničkim posljedicama.

S obzirom na protutijela protiv staničnih proteina domaćina, u nekih bolesnika liječenih ovim lijekom pronađeni su niski titri protutijela na protein *S. cerevisiae* u sličnim razinama kao kod normalne neliječene populacije. Stvaranje takvih protutijela s niskom aktivnošću vezanja najvjerojatnije nije klinički važna.

### Zloćudne bolesti/tumori

Zabilježeni su slučajevi ponovne pojave zloćudnog ili benignog tumora, novonastalih i sekundarnih tumora vremenski povezanih s terapijom somatropinom.

### Pedijatrijska populacija

Uz iznimku reakcija povezanih s mjestom injekcije i stvaranje protutijela na rhGH koja su bila zabilježena češće u djece nego u odraslih, sigurnosni profil Somatropina Biopartners sličan je kod djece i odraslih.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

## **4.9 Predoziranje**

Akutno predoziranje može dovesti u početku do hipoglikemije, a poslije toga do hiperglikemije. Zbog toga što je ovo lijek s produljenim oslobađanjem, vršne razine hormona rasta mogu se očekivati približno 15 sati nakon injekcije, vidjeti dio 5.2. Dugotrajno predoziranje može rezultirati znakovima i simptomima gigantizma i/ili akromegalije koji su sukladni poznatim učincima prekomjerne količine hGH.

Liječenje je simptomatsko i potporno. Nema antidota za predoziranje somatropinom. Preporučuje se pratiti funkciju štitne žlijezde nakon predoziranja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: pituitarni i hipotalamički hormoni i analozi, somatropin i agonisti, ATK oznaka: H01AC01

Somatropin u ovom lijeku je polipeptidni hormon porijeklom iz rekombinantne DNK. Ima 191 aminokiselinskih ostataka i molekularnu težinu od 22 125 Daltona. Slijed aminokiselina u djelatnoj tvari istovjetan je onome hGH iz hipofize. Somatropin u ovom lijeku sintetiziran je u kvascu (*Saccharomyces cerevisiae*).

### Mehanizam djelovanja

Biološki učinci somatropina jednaki su učincima hGH porijekla iz hipofize.

Somatropin potiče sintezu staničnih proteina i zadržavanje dušika. Najizrazitiji učinak somatropina u djece je stimulacija ploče rasta dugih kostiju.

### Farmakodinamički učinci

Somatropin potiče metabolizam lipida; povećava masne kiseline u plazmi i kolesterol u lipoproteinima visoke gustoće (HDL) te snižava ukupni kolesterol u plazmi.

Terapija somatropinom ima povoljan učinak na sastav tijela u bolesnika s NHR, na način da se smanjuju tjelesne zalihe masti, a povećava bezmasna tjelesna masa. Dugotrajno liječenje bolesnika s nedostatkom hormona rasta povećava mineralnu gustoću kostiju.

Somatropin može izazvati inzulinsku rezistenciju. Velike doze somatropina mogu narušiti toleranciju glukoze.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost u odraslih s NHR bila je procijenjena u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju faze III na usporednim skupinama. Ovo glavno ispitivanje faze III uključilo je 151 odraslog bolesnika s NHR nastalim u odrasloj dobi ili djetinjstvu i trajalo je 6 mjeseci. Nakon 6 mjeseci liječenja Somatropinom Biopartners svakog tjedna postojalo je statistički značajno smanjenje mase masnog tkiva za 1,6 kg u skupini koja je primala Somatropin Biopartners u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Slično poboljšanje bilo je opaženo za sekundarne ishode djelotvornosti, naime, povećanje bezmasne tjelesne mase, serumskog IGF-I i IGF-I SDS. Učinci su bili održani tijekom svih 6 mjeseci praćenja.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon ponovljene tjedne supkutane primjene srednje doze od 4,4 mg somatropina s produljenim oslobađanjem odraslima s NHR,  $C_{max}$  ljudskog hormona rasta (hGH) u plazmi iznosio je oko 4,5 ng/ml, a  $t_{max}$  oko 15 sati. Prividni poluvijek iznosio je oko 16,8 sati u odraslih, vjerojatno odražavajući sporu apsorpciju s mjesta injekcije.

Nakon primjene Somatropina Biopartners,  $t_{max}$  nastupio je kasnije i poluvijek je bio dulji nego kad su se prethodno primjenjivali lijekovi s neposrednim oslobađanjem jedanput na dan u istih ispitanika, što je bio odraz sporijeg i dugotrajnijeg oslobađanja hGH s mjesta injekcije Somatropina Biopartners.

### Distribucija

Nije opaženo nakupljanje hGH nakon višestrukih doza ovog lijeka.

### Biotransformacija / Eliminacija

Metabolički ishod za hGH uključuje klasični katabolizam proteina u jetri i bubrezima.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinička farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja u pasa i mladih majmuna pokazala su da je Somatropin Biopartners oslobađao rekombinantni hGH na produljen način i povisio IGF-I u serumu za dulje razdoblje u trajanju do 5-6 dana.

Neklinički podaci nisu ukazali na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Ispitivanja na životinjama ovog lijeka nisu dostatna da bi se potpuno mogao procijeniti toksični potencijal na reproduktivni sustav. Iz ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedenih s drugim somatropin skim lijekovima, nema dokaza povećanog rizika od nuspojava za embrij ili fetus. Pokazalo se da doze više od terapijskih doza za ljude imaju štetne učinke na reproduktivnu funkciju mužjaka i ženki štakora i mužjaka pasa, moguće putem prekida hormonske regulacije. U kunića i majmuna nisu opaženi štetni učinci.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja kancerogenosti Somatropina Biopartners. Nema posebnih ispitivanja koja su se bavila lokalnom podnošljivošću u životinja nakon supkutane injekcije, ali podaci dostupni iz ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza otkrili su otok i upalni infiltrat na mjestu injekcije.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Prašak:

natrijev hijaluronat

fosfolipidi jaja

natrijev dihidrogenfosfat, bezvodni

natrijev hidrogenfosfat, bezvodni.

Otapalo:

trigliceridi srednje duljine lanca.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

Nakon rekonstitucije: s mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 -8°C). Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Prašak: bočica (staklo tipa I) zatvorena gumenim (butilnim) čepom i ružičastim „flip-off“ poklopcem (aluminij i plastika).

Otapalo: bočica (staklo tipa I) zatvorena gumenim (butilnim) čepom i „flip-off“ poklopcem (aluminij i plastika).

Jedna bočica praška sadrži 4 mg somatropina; jedna bočica otapala sadrži 1,5 ml tekućine.

Veličina pakiranja: 4 bočice praška i 4 bočice otapala.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

#### Rekonstitucija

Somatropin Biopartners 4 mg treba rekonstituirati s 0,6 ml otapala.

Suspenzija izgledom treba biti jednolika i bijela.

Bočica sadrži nešto više somatropin praška kako bi se omogućilo izvlačenje do 4 mg (0,4 ml suspenzije) somatropina nakon rekonstitucije.

Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Rekonstituciju i razrjeđivanje potrebno je provesti pomoću aseptičkih tehnika kako bi se osigurala sterilnost pripremljene suspenzije. Bočicu s otapalom treba zagrijati na sobnu temperaturu, a bočicu s praškom kucnuti i protresti kako bi se provjerilo da se prašak slobodno miče. Nakon uklanjanja zaštitnih poklopaca s vrha obje bočice, potrebno je očistiti gumene čepove vaticom natopljenom alkoholom. Za izvlačenje otapala iz bočice treba upotrijebiti graduiranu štrcaljku od 1 ml s iglom od 19 Gauge-a ili širom. Štrcaljku treba napuniti volumenom zraka koji je jednak potrebnom volumenu

otapala za injekciju i ubrizgati taj zrak u bočicu s otapalom da se olakša izvlačenje otapala. Bočicu s uvedenom štrcaljkom treba okrenuti naopako, a vršak igle treba biti postavljen u otapalo. Da bi se uklonili mjehurići zraka, treba nježno kucnuti po štrcaljki. Klip treba nježno potiskivati sve dok se ne uklone svi mjehurići iz štrcaljke i igle. Štrcaljku treba napuniti ispravnim volumenom otapala za injekciju kako je navedeno gore i iglu štrcaljke nakon toga izvući iz bočice. Preostalo otapalo ne smije se upotrijebiti za drugu pripremu.

Držeći iglu uz unutarnju stijenku bočice, potrebno je ubrizgati cijeli sadržaj štrcaljke u bočicu s praškom. Bez dodirivanja gumenog vrha bočicu treba žustro mućkati kružnim pokretima dok se sav sadržaj ne promiješa. Za to je obično potrebno približno 60 sekundi, ali može trebati i do 90 sekundi. S mućkanjem kružnim pokretima treba prestati kad suspenzija izgledom postane jednolična, bijela i sav prašak s dna bude raspršen. Nakon rekonstitucije, lijek treba primijeniti odmah, prije nego što se suspenzija slegne. Ako se ne primijeni odmah, suspenzija se mora ponovno rekonstituirati mućkanjem kružnim pokretima neposredno prije injekcije. U sterilnu štrcaljku potrebno je izvući odgovarajući volumen kroz sterilnu iglu od 26 Gaugea: bočica s uvedenom štrcaljkom treba biti okrenuta naopako, a vršak igle postavljen u suspenziju koja se potom polako izvlači. Da bi se uklonili mjehurići zraka, potrebno je nježno kucnuti po štrcaljki. Prije primjene, prašak treba homogeno suspendirati u otapalu injekcije. Štrcaljku treba držati uspravno i nježno potiskivati klip sve dok se na vršku igle ne pojavi kapljica. Mjesto injekcije se treba očistiti vaticom natopljenom alkoholom i suspenziju ubrizgati u vremenu od 5 sekundi.

Detaljne informacije o tome kako primijeniti ovaj lijek nalaze se u dijelu 3 Upute o lijeku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioPartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Njemačka  
Tel: +49 (0) 7121 948 7756  
Faks: +49 (0) 7121 346 255  
E-mail: [info@biopartners.de](mailto:info@biopartners.de)

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/849/002

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 5. kolovoza 2013.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Somatropin Biopartners 7 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna bočica osigurava 7 mg somatropina\* (što odgovara 21 IU).

Nakon rekonstitucije, 0,7 ml suspenzije sadrži 7 mg somatropina (10 mg/ml).

\*proizvedeno u kvascu *Saccharomyces cerevisiae* pomoću tehnologije rekombinantne DNK

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Bijeli ili gotovo bijeli prašak. Otapalo je bistra, uljna tekućina.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Somatropin Biopartners je indiciran za nadomjesnu terapiju endogenim hormonom rasta u odraslih s nedostatkom hormona rasta (NHR) koji je nastao u djetinjstvu ili odrasloj dobi.

Nastanak u odrasloj dobi: Bolesnici s NHR u odrasloj dobi definirani su kao bolesnici s poznatom hipotalamičko-pituitarnom patologijom i najmanje jednim dodatnim nedostatkom hormona hipofize osim prolaktina. Ovi bolesnici moraju provesti jedan dinamički test da bi se dijagnosticirao ili isključio NHR.

Nastanak u djetinjstvu: U bolesnika u kojih je izolirani NHR nastao u djetinjstvu (nema dokaza hipotalamičko-pituitarne bolesti niti zračenja glave) moraju se napraviti dva dinamička testa nakon završetka rasta, osim kod onih s niskim koncentracijama inzulinu sličnog čimbenika rasta-1 (IGF-I) (skor < -2 standardne devijacije (SDS)), kod kojih se može razmotriti jedan test. Granična vrijednost dinamičkog testa mora biti strogo određena.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Dijagnozu i terapiju ovim lijekom moraju započeti i nadzirati liječnici s odgovarajućim iskustvom u dijagnozi i liječenju bolesnika s NHR.

#### Doziranje

Somatropin Biopartners mora se primijeniti supkutano u koncentraciji od 10 mg/ml.

### Početna doza

Općenito, 2 mg jedanput tjedno za sve bolesnike osim bolesnica koje primaju peroralnu terapiju estrogenom koje moraju primati 3 mg jedanput tjedno. U starijih i pretilih bolesnika možda će biti potrebne niže doze.

| Spol                              | Početna doza |
|-----------------------------------|--------------|
| muškarci                          | 2 mg (6 IU)  |
| žene (ne na peroralnom estrogenu) | 2 mg (6 IU)  |
| žene (na peroralnom estrogenu)    | 3 mg (9 IU)  |

### Prilagodba doze

U početku je kod bolesnika potrebno procijeniti razine IGF-I u vremenskim razmacima od 3 do 4 tjedna sve dok IGF-I SDS ne bude u ciljnom rasponu od -0,5 do +1,5. Uzorci se moraju uzeti 4 dana nakon prethodne doze (4. dan). Možda će biti potrebno ponovno prilagoditi dozu, ovisno o odgovoru IGF-I u bolesnika. S obzirom na razine IGF-I treba postupiti kako je navedeno niže.

| IGF-I SDS                                                                      | Postupak s obzirom na prethodnu dozu             | Promjena doze u to vrijeme                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| IGF-I SDS niži od -1                                                           | povisiti                                         | +1,5 mg (žene na peroralnim estrogenima)<br>+1,0 mg (svi drugi bolesnici) |
| IGF-I SDS u rasponu od -1 to +1 i porast manji od 1 SDS od početne vrijednosti | povisiti                                         | +1,5 mg (žene na peroralnim estrogenima)<br>+1,0 mg (svi drugi bolesnici) |
| IGF-I SDS u rasponu od -1 do +1 i porast više od 1 SDS od početne vrijednosti  | održavati                                        | nema                                                                      |
| IGF-I SDS u rasponu od +1 do +2                                                | održavati ili sniziti ovisno o kliničkom statusu | nema ili -0,5 mg (svi bolesnici)                                          |
| IGF-I SDS veći od +2                                                           | sniziti                                          | -0,5 mg (svi bolesnici)                                                   |

IGF-I = inzulinu sličan čimbenik rasta-1, SDS = skor standardne devijacije.

### **Pretvorba potrebne doze u volumen injekcije i jačinu bočice**

| Doza somatropina (mg) | Bočice i otapalo potrebni za pripremu jedne doze*     | Volumen injekcije (ml) |
|-----------------------|-------------------------------------------------------|------------------------|
| 4,5                   | jedna bočica od 7 mg rekonstituirana s 0,9 ml otapala | 0,45                   |
| 5                     |                                                       | 0,5                    |
| 5,5                   |                                                       | 0,55                   |
| 6                     |                                                       | 0,6                    |
| 6,5                   |                                                       | 0,65                   |
| 7                     |                                                       | 0,7                    |

\*Jedna bočica sadrži nešto više praška somatropina kako bi se omogućilo izvlačenje potrebne količine somatropina nakon rekonstitucije (vidjeti dio 6.6).

Za druge doze dostupne su bočice s 2 ili 4 mg somatropina.

Potrebno je primijeniti najmanju učinkovitu dozu. Cilj liječenja moraju biti koncentracije IGF-I unutar -0,5 i +1,5 SDS za srednju vrijednost korigiranu za dob.

Da bi se postigao definirani cilj liječenja, muškarcima će možda trebati niža doza hormona rasta nego ženama. Kod primjene peroralnog estrogena u žena potrebna je veća doza. Tijekom vremena može se

opaziti pojačana osjetljivost na hormon rasta (izražena kao promjena u IGF-I po dozi hormona rasta). Stoga se točnost doze hormona rasta mora kontrolirati svakih 6 mjeseci.

Dozu somatropina potrebno je sniziti u slučajevima perzistentnih edema ili teške parestezije, kako bi se izbjegao razvoj sindroma karpalnog kanala.

Doza se može postupno snižavati za 0,5 mg. Ako simptomi koji su doveli do sniženja doze nestanu, prema procjeni liječnika doza se može održavati na toj sniženoj razini ili povisiti sukladno shemi za prilagodbu prikazanoj gore. Ako se simptom ponovno pojavi nakon povećanja doze, onda dozu treba održavati na prethodnoj nižoj dozi.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Iskustvo s liječenjem somatropinom u bolesnika u dobi iznad 60 godina je ograničeno. Potrebna doza može biti niža s povećanjem dobi.

#### *Oštećenje funkcije bubrega/jetre*

Nema dostupnih informacija o bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre te se ne mogu dati preporuke za konkretne doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema relevantne primjene Somatropina Biopartners 7 mg u pedijatrijske populacije u indikaciji dugotrajnog liječenja zaostajanja u rastu zbog nedostatnog lučenja endogenog hormona rasta. Za liječenje djece i adolescenata u dobi od 2 do 18 godina potrebno je primjenjivati bočice od 10 mg i 20 mg ovog lijeka.

### Način primjene

Bolesnika ili njegovatelja mora se podučiti kako bi se osiguralo razumijevanje postupka primjene prije nego što mu se dopusti da (sam sebi) ubrizgava lijek.

Somatropin Biopartners primjenjuje se supkutano jedanput tjedno. Nakon rekonstitucije, injekcija se mora odmah primijeniti.

Supkutanu injekciju mora se uvijek primjenjivati u isto doba dana kako bi se povećala suradljivost, a mjesto primjene injekcije mora se mijenjati da se spriječi lipoatrofija.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Somatropin ne smije se primijeniti kad postoji bilo kakav dokaz tumorske aktivnosti. Prije početka terapije hormonom rasta intrakranijalni tumori moraju biti neaktivni, a antitumorska terapija dovršena. Liječenje se mora prekinuti ako se dokaže (ponovni) rast tumora.
- S liječenjem Somatropinom ne smije se započeti u bolesnika s akutnom kritičnom bolešću zbog komplikacija nakon otvorene operacije srca ili trbuha, višestrukim traumatskim ozljedama ili u bolesnika koji imaju akutno respiratorno zatajenje ili slična stanja.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Zloćudne bolesti

Bolesnici koji su prethodno imali zloćudnu bolest moraju se redovito pregledavati zbog progresije ili povratka bolesti.

## Benigna intrakranijalna hipertenzija

U slučajevima teške ili ponavljajuće glavobolje, tegoba s vidom, mučnine i/ili povraćanja, preporučuje se fundoskopija zbog sumnje na edem papile. Ako se potvrdi edem papile, potrebno je uzeti u obzir dijagnozu benigne intrakranijalne hipertenzije i, po potrebi, prekinuti liječenje hormonom rasta. Za sada nema dovoljno dokaza na temelju kojih bi se mogle donositi kliničke odluke za bolesnike s prethodnom intrakranijalnom hipertenzijom. Ako se ponovno započne s liječenjem hormonom rasta, potrebno je pažljivo pratiti simptome intrakranijalne hipertenzije.

## Inzulinska osjetljivost

Budući da ljudski hormon rasta (hGH) može dovesti do inzulinske rezistencije i hiperglikemije, bolesnici liječeni ovim lijekom moraju se nadzirati zbog znakova intolerancije glukoze. U bolesnika s već manifestnom šećernom bolešću moguća je prilagodba antidijabetičke terapije prilikom započinjanja terapije somatotropinom. Bolesnici sa šećernom bolešću, intolerancijom glukoze ili dodatnim čimbenicima rizika za šećernu bolest moraju se pažljivo nadzirati tijekom terapije somatotropinom.

## Funkcija štitne žlijezde

Hormon rasta povećava ekstratiroidno konverziju T4 u T3, što može dovesti do smanjenja koncentracije T4 u serumu i povećanja koncentracije T3 u serumu. Hipotireoidizam se može razviti u bolesnika s centralnim supkličičkim hipotireoidizmom nakon početka terapije hormonom rasta. Neodgovarajuće liječenje hipotireoidizma može spriječiti optimalni odgovor na somatotropin. U bolesnika s hipopituitarizmom koji primaju nadomjesnu terapiju tiroksinom može se razviti hiperpituitarizam. Stoga se u svih bolesnika mora pažljivo pratiti funkcija štitne žlijezde.

## Funkcija nadbubrežne žlijezde

Liječenje hormonom rasta može pospješiti razvoj insuficijencije nadbubrežne žlijezde i potencijalno smrtonosne adrenalne krize u bolesnika s organskim NHR ili idiopatskim panhipopituitarizmom. Stoga je od ključne važnosti procijeniti početne vrijednosti i stresnu dozu glukokortikoida koju će možda biti potrebno prilagoditi kad započne terapija hormonom rasta.

## Odrasli s NHR nastalim u djetinjstvu

Mladi odrasli bolesnici sa zatvorenim epifizama koji su prethodno bili liječeni kao djeca zbog NHR moraju se ponovno procijeniti na NHR prema kriterijima za odrasle bolesnike (vidjeti dio 4.1) prije početka nadomjesne terapije dozama koje se preporučuju za odrasle.

## Druge mjere opreza

Ovaj lijek nije indiciran za liječenje bolesnika sa zastojem u rastu zbog Prader-Willijevog sindroma, osim ako imaju i dijagnozu NHR. Zabilježeni su slučajevi apneje u snu i iznenadne smrti nakon početka terapije hormonom rasta u bolesnika s Prader-Willijevim sindromom, koji su imali jedan ili više od sljedećih čimbenika rizika: izrazitu pretilost, anamnezu opstrukcije gornjih dišnih puteva ili apneju u snu ili neidentificiranu respiratornu infekciju.

Nakon slučajne intramuskularne injekcije može se razviti hipoglikemija.

## Protutijela

Neki bolesnici mogu razviti protutijela na ovaj lijek. Somatotropin Biopartners doveo je do razvoja protutijela u približno 4% odraslih bolesnika. Ova protutijela imaju malu sposobnost vezanja i njihovo stvaranje nije povezano ni s kakvim kliničkim posljedicama.

## Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Prekomjerna terapija glukokortikoidima može inhibirati djelovanje hGH. Bolesnicima koji istovremeno primaju terapiju glukokortikoidima moraju se pažljivo prilagoditi doze. Hormon rasta povećava ekstratiroidno pretvaranje tiroksina (T4) u trijodotironin (T3) i može otkriti prikriveni centralni hipotireoidizam. Stoga će možda biti potrebno započeti ili prilagoditi nadomjesnu terapiju tiroksinom.

Hormon rasta smanjuje pretvaranje kortizona u kortizol i može otkriti prethodno neotkriveni centralni hipoadrenalizam ili dovesti do neučinkovitosti nadomjesne terapije niskim dozama glukokortikoidima. U žena koje uzimaju peroralne estrogene mogu biti potrebne više doze somatropina da bi se postigao terapijski cilj, vidjeti dio 4.2.

Bolesnici koji uzimaju inzulin za šećernu bolest moraju se pažljivo pratiti tijekom liječenja somatropinom. Budući da hGH može izazvati inzulinsku rezistenciju, može biti potrebna prilagodba doze inzulina.

Primjena somatropina može povećati klirens spojeva za koje se zna da ih metaboliziraju izoenzimi citokroma P450. Klirens spojeva koje metabolizira citokrom P450 3A4 (npr. spolni steroidi, kortikosteroidi, antikonvulzivi i ciklosporin) može biti povećan, dovodeći do nižih razina ovih spojeva u plazmi. Kliničko značenje ovoga nije poznato.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi

Ne preporučuje se koristiti Somatropin Biopartners u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni ovog lijeka u trudnica. Vrlo ograničeni podaci o izloženosti drugim pripravicima somatropina u ranoj trudnoći ne ukazuju na štetne ishode trudnoće. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Tijekom normalne trudnoće, razina pituitarnog hormona rasta znatno opada nakon 20. tjedna gestacije, kada ga gotovo potpuno zamjenjuje placentalni hormon rasta do 30. tjedna. S obzirom na to, kontinuirana nadomjesna terapija somatropinom najvjerojatnije ne bi bila potrebna u žena s nedostatkom hormona rasta u trećem tromjesečju trudnoće. Ne preporučuje se koristiti Somatropin Biopartners tijekom trudnoće.

### Dojenje

Nisu provedena klinička ispitivanja Somatropin Biopartnersa u dojilja. Nije poznato izlučuju li se somatropin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko; međutim, nije vjerojatna apsorpcija cijelog proteina iz gastrointestinalnog trakta dojenčeta. Potreban je oprez kad se ovaj lijek primjenjuje dojiljama.

### Plodnost

Ispitivanja na životinjama pomoću drugih formulacija somatropina pokazala su štetne učinke, ali dostupni neklinički podaci ne smatraju se dostatnima da bi se mogli izvući čvrsti zaključci o primjeni u ljudi (vidjeti dio 5.3).

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Somatropin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Klinička ispitivanja uključila su približno 530 bolesnika liječenih Somatropinom Biopartners. Kad su nastale nuspojave, pokazale su se prolaznima i po težini su općenito bile blage do umjerene. Sigurnosni profil Somatropina Biopartners općenito je sukladan dobro poznatom sigurnosnom profilu svakodnevnog liječenja hormonom rasta. Najčešće zabilježene nuspojave bile su reakcije na mjestu primjene injekcije, periferni edemi, glavobolja, mialgija, artralgiya, parestezija, hipotireoidizam i snižen slobodni tiroksin.

##### Tablični popis nuspojava

Opažene su sljedeće nuspojave tijekom liječenja Somatropinom Biopartners u 6-mjesečnom kontroliranom kliničkom ispitivanju u 151 odraslih bolesnika s NHR nastalim u odrasloj dobi ili djetinjstvu i u 6-mjesečnom produžetku ispitivanja. Dodatne prijave na temelju objavljenih informacija o svakodnevnom liječenju hormonom rasta označene su asteriskom.

Učestalost niže navedenih nuspojava definirana je pomoću sljedeće konvencije: Vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

##### Infekcije i infestacije

Često: herpes simpleks

##### Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Često: napredovanje novotvorine (1 slučaj napredovanja novotvorine u bolesnice s anamnezom neurofibromatoze i radioterapije), viseći kožni fibrom, kraniofaringeom

##### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: smanjeni ili povećani broj bijelih krvnih stanica, povećani glikozilirani hemoglobin, sniženi hemoglobin

##### Poremećaji imunološkog sustava

Često: stvaranje protutijela na hormon rasta

##### Endokrini poremećaji

Često: adrenalna insuficijencija, smanjeni slobodni tiroksin, smanjeni slobodni trijodotironin, povišeni TSH u krvi, hipotireoidizam\*

##### Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo često: blaga hiperglikemija\*

Često: oštećenje tolerancije glukoze natašte, hiperlipidemija, povišen inzulin u krvi, povišen kolesterol u krvi, sniženi natrij u krvi, povišeni trigliceridi u krvi, povišena glukoza u krvi, povišen ili snižen HDL, povišen LDL

Nepoznato: inzulinska rezistencija\*

##### Psihijatrijski poremećaji

Često: nesanica

##### Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: glavobolja

Često: parestezija, hipoestezija, sindrom karpalnog kanala, omaglica, pospanost

Rijetko: benigna intrakranijalna hipertenzija\*

#### Poremećaji oka

Često: konjunktivitis, smanjena oštrina vida

#### Poremećaji uha i labirinta

Često: vrtoglavica

#### Srčani poremećaji

Često: tahikardija, abnormalan/nepravilan rad srca

#### Krvožilni poremećaji

Često: hipertenzija, povišen krvni tlak

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: epistaksa

#### Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina

#### Poremećaji jetre i žuči

Često: hiperbilirubinemija, kolecistitis, abnormalni rezultati jetrenih testova

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: otok lica, akne, alergijski dermatitis, hiperhidroza, urtikarija, osip

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: bol u leđima, bol u ekstremitetima, artralgiya, bol u ramenu, mišićno-koštana ukočenost, bol u kostima, mišićna slabost, osjećaj težine, tendinitis, otok zglobova, artritis, mišićno-koštana bol, mialgija\*

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Često: hematurija, povećana mokraćna kiselina u krvi, povećan kreatinin u krvi

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često: bolnost bradavica

Manje često: ginekomastija\*

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: periferni edemi, edemi (lokalni i generalizirani)\*

Često: umor, bol, astenija, edem lica, lokalni otok, edemi, žeđ, malaksalost, bol u prsištu, povećana tjelesna težina, bol na mjestu injekcije

#### Pretrage

Često: povišen fosfor u krvi, povišen ili snižen IGF

#### Opis odabranih nuspojava

#### Imunogenost

Neki bolesnici mogu razviti protutijela na rhGH. Somatropin Biopartners izazvao je stvaranje protutijela u približno 4% odraslih bolesnika. Ova protutijela imaju malu sposobnost vezanja i njihovo stvaranje nije povezano ni s kakvim kliničkim posljedicama.

S obzirom na protutijela protiv staničnih proteina domaćina, u nekih bolesnika liječenih ovim lijekom pronađeni su niski titri protutijela na protein *S. cerevisiae* u sličnim razinama kao kod normalne neliječene populacije. Stvaranje takvih protutijela s niskom aktivnošću vezanja najvjerojatnije nije klinički važna.

### Zloćudne bolesti/tumori

Zabilježeni su slučajevi ponovne pojave zloćudnog ili benignog tumora, novonastalih i sekundarnih tumora vremenski povezanih s terapijom somatropinom.

### Pedijatrijska populacija

Uz iznimku reakcija povezanih s mjestom injekcije i stvaranje protutijela na rhGH koja su bila zabilježena češće u djece nego u odraslih, sigurnosni profil Somatropina Biopartners sličan je kod djece i odraslih.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

## **4.9 Predoziranje**

Akutno predoziranje može dovesti u početku do hipoglikemije, a poslije toga do hiperglikemije. Zbog toga što je ovo lijek s produljenim oslobađanjem, vršne razine hormona rasta mogu se očekivati približno 15 sati nakon injekcije, vidjeti dio 5.2. Dugotrajno predoziranje može rezultirati znakovima i simptomima gigantizma i/ili akromegalije koji su sukladni poznatim učincima prekomjerne količine hGH.

Liječenje je simptomatsko i potporno. Nema antidota za predoziranje somatropinom. Preporučuje se pratiti funkciju štitne žlijezde nakon predoziranja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: pituitarni i hipotalamički hormoni i analozi, somatropin i agonisti, ATK oznaka: H01AC01

Somatropin u ovom lijeku je polipeptidni hormon porijeklom iz rekombinantne DNK. Ima 191 aminokiselinskih ostataka i molekularnu težinu od 22 125 Daltona. Slijed aminokiselina u djelatnoj tvari istovjetan je onome hGH iz hipofize. Somatropin u ovom lijeku sintetiziran je u kvascu (*Saccharomyces cerevisiae*).

### Mehanizam djelovanja

Biološki učinci somatropina jednaki su učincima hGH porijekla iz hipofize.

Somatropin potiče sintezu staničnih proteina i zadržavanje dušika. Najizrazitiji učinak somatropina u djece je stimulacija ploče rasta dugih kostiju.

### Farmakodinamički učinci

Somatropin potiče metabolizam lipida; povećava masne kiseline u plazmi i kolesterol u lipoproteinima visoke gustoće (HDL) te snižava ukupni kolesterol u plazmi.

Terapija somatropinom ima povoljan učinak na sastav tijela u bolesnika s NHR, na način da se smanjuju tjelesne zalihe masti, a povećava bezmasna tjelesna masa. Dugotrajno liječenje bolesnika s nedostatkom hormona rasta povećava mineralnu gustoću kostiju.

Somatropin može izazvati inzulinsku rezistenciju. Velike doze somatropina mogu narušiti toleranciju glukoze.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost u odraslih s NHR bila je procijenjena u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom, multicentričnom ispitivanju faze III na usporednim skupinama. Ovo glavno ispitivanje faze III uključilo je 151 odraslog bolesnika s NHR nastalim u odrasloj dobi ili djetinjstvu i trajalo je 6 mjeseci. Nakon 6 mjeseci liječenja Somatropinom Biopartners svakog tjedna postojalo je statistički značajno smanjenje mase masnog tkiva za 1,6 kg u skupini koja je primala Somatropin Biopartners u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Slično poboljšanje bilo je opaženo za sekundarne ishode djelotvornosti, naime, povećanje bezmasne tjelesne mase, serumskog IGF-I i IGF-I SDS. Učinci su bili održani tijekom svih 6 mjeseci praćenja.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon ponovljene tjedne supkutane primjene srednje doze od 4,4 mg somatropina s produljenim oslobađanjem odraslima s NHR,  $C_{max}$  ljudskog hormona rasta (hGH) u plazmi iznosio je oko 4,5 ng/ml, a  $t_{max}$  oko 15 sati. Prividni poluvijek iznosio je oko 16,8 sati u odraslih, vjerojatno odražavajući sporu apsorpciju s mjesta injekcije.

Nakon primjene Somatropina Biopartners,  $t_{max}$  nastupio je kasnije i poluvijek je bio dulji nego kad su se prethodno primjenjivali lijekovi s neposrednim oslobađanjem jedanput na dan u istih ispitanika, što je bio odraz sporijeg i dugotrajnijeg oslobađanja hGH s mjesta injekcije Somatropina Biopartners.

### Distribucija

Nije opaženo nakupljanje hGH nakon višestrukih doza ovog lijeka.

### Biotransformacija / Eliminacija

Metabolički ishod za hGH uključuje klasični katabolizam proteina u jetri i bubrezima.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinička farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja u pasa i mladih majmuna pokazala su da je Somatropin Biopartners oslobađao rekombinantni hGH na produljen način i povisio IGF-I u serumu za dulje razdoblje u trajanju do 5-6 dana.

Neklinički podaci nisu ukazali na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Ispitivanja na životinjama ovog lijeka nisu dostatna da bi se potpuno mogao procijeniti toksični potencijal na reproduktivni sustav. Iz ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedenih s drugim somatropinskim lijekovima, nema dokaza povećanog rizika od nuspojava za embrij ili fetus. Pokazalo se da doze više od terapijskih doza za ljude imaju štetne učinke na reproduktivnu funkciju mužjaka i ženki štakora i mužjaka pasa, moguće putem prekida hormonske regulacije. U kunića i majmuna nisu opaženi štetni učinci.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja kancerogenosti Somatropina Biopartners. Nema posebnih ispitivanja koja su se bavila lokalnom podnošljivošću u životinja nakon supkutane injekcije, ali podaci dostupni iz ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza otkrili su otok i upalni infiltrat na mjestu injekcije.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak:

natrijev hijaluronat

fosfolipidi jaja

natrijev dihidrogenfosfat, bezvodni

natrijev hidrogenfosfat, bezvodni.

Otapalo:

trigliceridi srednje duljine lanca.

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### 6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon rekonstitucije: s mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 -8°C). Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak: bočica (staklo tipa I) zatvorena gumenim (butilnim) čepom i svijetloplavim „flip-off“ poklopcem (aluminij i plastika).

Otapalo: bočica (staklo tipa I) zatvorena gumenim (butilnim) čepom i „flip-off“ poklopcem (aluminij i plastika).

Jedna bočica praška sadrži 7 mg somatropina; jedna bočica otapala sadrži 1,5 ml tekućine.

Veličine pakiranja: 4 bočice praška i 4 bočice otapala.

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

#### Rekonstitucija

Somatropin Biopartners 7 mg treba rekonstituirati s 0,9 ml otapala.

Suspenzija izgledom treba biti jednolika i bijela.

Bočica sadrži nešto više somatropin praška kako bi se omogućilo izvlačenje do 7 mg (0,7 ml suspenzije) somatropina nakon rekonstitucije.

Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Rekonstituciju i razrjeđivanje potrebno je provesti pomoću aseptičkih tehnika kako bi se osigurala sterilnost pripremljene suspenzije. Bočicu s otapalom treba zagrijati na sobnu temperaturu, a bočicu s praškom kucnuti i protresti kako bi se provjerilo da se prašak slobodno miče. Nakon uklanjanja zaštitnih poklopaca s vrha obje bočice, potrebno je očistiti gumene čepove vaticom natopljenom alkoholom. Za izvlačenje otapala iz bočice treba upotrijebiti graduiranu štrcaljku od 1 ml s iglom od 19 Gauge-a ili širom. Štrcaljku treba napuniti volumenom zraka koji je jednak potrebnom volumenu

otapala za injekciju i ubrizgati taj zrak u bočicu s otapalom da se olakša izvlačenje otapala. Bočicu s uvedenom štrcaljkom treba okrenuti naopako, a vršak igle treba biti postavljen u otapalo. Da bi se uklonili mjehurići zraka, treba nježno kucnuti po štrcaljki. Klip treba nježno potiskivati sve dok se ne uklone svi mjehurići iz štrcaljke i igle. Štrcaljku treba napuniti ispravnim volumenom otapala za injekciju kako je navedeno gore i iglu štrcaljke nakon toga izvući iz bočice. Preostalo otapalo ne smije se upotrijebiti za drugu pripremu.

Držeći iglu uz unutarnju stijenku bočice, potrebno je ubrizgati cijeli sadržaj štrcaljke u bočicu s praškom. Bez dodirivanja gumenog vrha bočicu treba žustro mućkati kružnim pokretima dok se sav sadržaj ne promiješa. Za to je obično potrebno približno 60 sekundi, ali može trebati i do 90 sekundi. S mućkanjem kružnim pokretima treba prestati kad suspenzija izgledom postane jednolična, bijela i sav prašak s dna bude raspršen. Nakon rekonstitucije, lijek treba primijeniti odmah prije nego što se suspenzija slegne. Ako se ne primijeni odmah, suspenzija se mora ponovno rekonstituirati mućkanjem kružnim pokretima neposredno prije injekcije. U sterilnu štrcaljku potrebno je izvući odgovarajući volumen kroz sterilnu iglu od 26 Gaugea: bočica s uvedenom štrcaljkom treba biti okrenuta naopako, a vršak igle postavljen u suspenziju koja se potom polako izvlači. Da bi se uklonili mjehurići zraka, potrebno je nježno kucnuti po štrcaljki. Prije primjene, prašak treba homogeno suspendirati u otapalu injekcije. Štrcaljku treba držati uspravno i nježno potiskivati klip sve dok se na vršku igle ne pojavi kapljica. Mjesto injekcije se treba očistiti vaticom natopljenom alkoholom i suspenziju ubrizgati u vremenu od 5 sekundi.

Detaljne informacije o tome kako primijeniti ovaj lijek nalaze se u dijelu 3 Upute o lijeku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioPartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Njemačka  
Tel: +49 (0) 7121 948 7756  
Faks: +49 (0) 7121 346 255  
E-mail: [info@biopartners.de](mailto:info@biopartners.de)

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/849/003

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 5. kolovoza 2013.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Somatropin Biopartners 10 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna bočica osigurava 10 mg somatropina\* (što odgovara 30 IU).

Nakon rekonstitucije, 0,5 ml suspenzije sadrži 10 mg somatropina (20 mg/ml).

\*proizvedeno u kvascu *Saccharomyces cerevisiae* pomoću tehnologije rekombinantne DNK

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Bijeli ili gotovo bijeli prašak. Otapalo je bistra, uljna tekućina.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Somatropin Biopartners je indiciran u djece i adolescenata u dobi od 2 do 18 godina za dugotrajno liječenje zastoja u rastu zbog nedovoljnog izlučivanja endogenog hormona rasta.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Dijagnozu i terapiju ovim lijekom trebaju započeti i nadzirati liječnici s odgovarajućim iskustvom u dijagnozi i liječenju bolesnika s nedostatkom hormona rasta (NHR).

#### Doziranje

Preporučena i maksimalna doza je 0,5 mg/kg tjedno i ne smije se prekoračiti. U djece se Somatropin Biopartners mora primijeniti potkožno u koncentraciji od 20 mg/ml. Upute za doziranje pogledati u tablici niže.

Ne preporučuje se prekoračiti najveći volumen injekcije 1 ml po mjestu injekcije, što odgovara dozi od 20 mg somatropina.

Za djecu tjelesne težine veće od 20 kg, dostupan je Somatropin Biopartners 20 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Za djecu tjelesne težine veće od 40 kg, mogu se primijeniti dvije bočice (jedna bočica od 10 mg i jedna od 20 mg ili dvije bočice od 20 mg) sukladno tjelesnoj težini kako je navedeno u tablici niže. Najveći volumen injekcije po mjestu injekcije ne smije premašiti 1 ml. Stoga u djece tjelesne težine veće od 40 kg ukupni volumen injekcije mora se jednoliko razdijeliti na dva mjesta injekcije, jer je potrebno više od 1 ml suspenzije.

**Pretvorba tjelesne težine bolesnika u dozu, broj bočica, ukupni volumen injekcije i broj injekcija u pedijatrijskih bolesnika**

| Tjelesna težina bolesnika (kg) | Doza (mg) | Bočice i otapalo potrebno za pripremu jedne doze*                                                              | Volumen injekcije (ml) | Broj injekcija po dozi |
|--------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| 4                              | 2         | Jedna bočica od 10 mg rekonstituirana s 0,7 ml otapala                                                         | 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 bočica od 20 mg rekonstituirana s 1,2 ml otapala                                                         | 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 bočica s 10 mg rekonstituirana s 0,7 ml otapala i Jedna bočica od 20 mg rekonstituirana s 1,2 ml otapala | 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        | Dvije bočice od 20 mg svaka rekonstituirana s 1,2 ml otapala                                                   | 1,5                    |                        |
| 62                             | 31        |                                                                                                                | 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 bočica sadrži nešto više praška somatotropina kako bi se omogućilo izvlačenje potrebne količine somatotropina nakon rekonstitucije (vidjeti dio 6.6).

Liječenje ovim lijekom mora se nastaviti sve dok se ne postigne konačna tjelesna visina ili do zatvaranja epifiza.

Kada se NHR koji je nastao u djetinjstvu nastavlja i u adolescenciji, liječenje se mora nastaviti da bi se postigao potpuni tjelesni razvoj (npr. sastav tijela, koštana masa). Kod praćenja, postizanje normalne vršne koštane mase definirane kao T rezultat  $>-1$  (tj., standardiziran prema prosječnoj vršnoj koštanoj masi u odraslih mjerenoj dvostrukom apsorpciometrijom X-zraka uzimajući obzir spol i etnicitet) jedan je od terapijskih ciljeva tijekom prijelaznog razdoblja. Nakon što se jednom postigne normalna vršna koštana masa, bolesnici se moraju prebaciti na Somatropin Biopartners za odrasle, ako je to klinički indicirano, i moraju slijediti preporuke za doziranje kod odraslih.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije bubrega/jetre*

Nema dostupnih informacija o bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre te se ne mogu dati preporuke za konkretne doze.

##### *Pedijatrijska populacija (mlađi od 2 godine)*

Somatropin Biopartners ne smije se primjenjivati u dojenčadi mlađe od 2 godine.

#### Način primjene

Bolesnika ili njegovatelja mora se podučiti kako bi se osiguralo razumijevanje postupka primjene prije nego što mu se dopusti da (sam sebi) ubrizgava lijek.

Somatropin Biopartners primjenjuje se supkutano jedanput tjedno. Nakon rekonstitucije, injekcija se mora odmah primijeniti.

Supkutanu injekciju mora se uvijek primjenjivati u isto doba dana kako bi se povećala suradljivost, a mjesto primjene injekcije mora se mijenjati da se spriječi lipoatrofija.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Somatropin se ne smije primijeniti kad postoji bilo kakav dokaz tumorske aktivnosti. Prije početka terapije hormonom rasta intrakranijalni tumori moraju biti neaktivni, a antitumorska terapija dovršena. Liječenje se mora prekinuti ako se dokaže (ponovni) rast tumora.
- Somatropin se ne smije primjenjivati za poticanje rasta u djece sa zatvorenim epifizama.
- S liječenjem somatropinom ne smije se započeti u bolesnika s akutnom kritičnom bolešću zbog komplikacija nakon otvorene operacije srca ili trbuha, višestrukim traumatskim ozljedama ili u bolesnika koji imaju akutno respiratorno zatajenje ili slična stanja.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Zloćudne bolesti

Bolesnici koji su prethodno imali zloćudnu bolest moraju se redovito pregledavati zbog progresije ili povratka bolesti.

U pedijatrijskih bolesnika nema dokaza da nadomjestak hormona rata utječe na stopu povratka ili ponovnog rasta intrakranijalnih novotvorina, ali standardna klinička praksa zahtijeva redovite preglede hipofize metodama oslikavanja u bolesnika koji u anamnezi imaju patologiju hipofize. Preporučuje se početna snimka u ovih bolesnika prije uvođenja nadomjesne terapije hormonom rasta.

Postoji povećani rizik da pedijatrijski bolesnici s prethodnim zloćudnim bolestima mogu razviti sekundarnu novotvorinu kad se liječe hormonom rasta, osobito ako je liječenje primarne zloćudne bolesti uključivalo radioterapiju. Prije početka terapije ovi bolesnici moraju biti obaviješteni o rizicima.

### Benigna intrakranijalna hipertenzija

U slučajevima teške ili ponavljajuće glavobolje, tegoba s vidom, mučnine i/ili povraćanja, preporučuje se fundoskopija zbog sumnje na edem papile. Ako se potvrdi edem papile, potrebno je uzeti u obzir dijagnozu benigne intrakranijalne hipertenzije i, po potrebi, prekinuti liječenje hormonom rasta. Za sada nema dovoljno dokaza na temelju kojih bi se mogle donositi kliničke odluke za bolesnike s prethodnom intrakranijalnom hipertenzijom. Ako se ponovno započne s liječenjem hormonom rasta, potrebno je pažljivo pratiti simptome intrakranijalne hipertenzije.

### Inzulinska osjetljivost

Budući da ljudski hormon rasta (hGR) može dovesti do inzulinske rezistencije i hiperglikemije, bolesnici liječeni ovim lijekom moraju se nadzirati zbog znakova intolerancije glukoze. U bolesnika s već manifestnom šećernom bolešću moguća je prilagodba antidijabetičke terapije prilikom započinjanja terapije somatropinom. Bolesnici sa šećernom bolešću, intolerancijom glukoze ili dodatnim čimbenicima rizika za šećernu bolest moraju se pažljivo nadzirati tijekom terapije somatropinom.

### Funkcija štitne žlijezde

Hormon rasta povećava ekstratiroidno konverziju T4 u T3, što može dovesti do smanjenja koncentracije T4 u serumu i povećanja koncentracije T3 u serumu. Hipotireoidizam se može razviti u bolesnika s centralnim supkliničkim hipotireoidizmom nakon početka terapije hormonom rasta. Neodgovarajuće liječenje hipotireoidizma može spriječiti optimalni odgovor na somatropin. U bolesnika s hipopituitarizmom koji primaju nadomjesnu terapiju tiroksinom može se razviti hiperpituitarizam. Stoga se u svih bolesnika mora pažljivo pratiti funkcija štitne žlijezde.

### Funkcija nadbubrežne žlijezde

Liječenje hormonom rasta može pospješiti razvoj insuficijencije nadbubrežne žlijezde i potencijalno smrtonosne adrenalne krize u bolesnika s organskim NHR ili idiopatskim panhipopituitarizmom. Stoga je od ključne važnosti procijeniti početne vrijednosti i stresnu dozu glukokortikoida koju će možda biti potrebno prilagoditi kad započne terapija hormonom rasta.

### Druge mjere opreza

Ovaj lijek nije indiciran za liječenje bolesnika sa zastojem u rastu zbog Prader-Willijevog sindroma, osim ako imaju i dijagnozu NHR. Zabilježeni su slučajevi apneje u snu i iznenadne smrti nakon početka terapije hormonom rasta u bolesnika s Prader-Willijevim sindromom, koji su imali jedan ili više od sljedećih čimbenika rizika: izrazitu pretilost, anamnezu opstrukcije gornjih dišnih puteva ili apneju u snu ili neidentificiranu respiratornu infekciju.

Nakon slučajne intramuskularne injekcije može se razviti hipoglikemija.

Pedijatrijski bolesnici s endokrinim poremećajima, uključujući NHR, mogu češće razviti skliznuće glave bedrene kosti. Svako se dijete koje počne šepati tijekom terapije hormonom rasta mora pregledati.

Ne smiju se prekoračiti preporučene tjedne doze u djece (tj. 0,5 mg/kg/tjedan) jer je iskustvo s višim dozama u ove skupine bolesnika ograničeno.

### Leukemija

Leukemija je bila zabilježena u malog broja bolesnika s NHR, od kojih su neki bili liječeni somatropinom. Međutim, nema dokaza da je incidencija leukemije povišena u primatelja hormona rasta bez predisponirajućih čimbenika.

## Skolioza

Pogoršanje skolioze može nastati u bolesnika u kojih dolazi do ubrzanog rasta. Budući da somatropin povećava brzinu rasta, bolesnike sa skoliozom u anamnezi koji se liječe somatropinom treba nadzirati zbog progresije skolioze. Nije se pokazalo da somatropin povećava incidenciju ili težinu skolioze.

## Protutijela

Neki bolesnici mogu razviti protutijela na ovaj lijek. Somatropin Biopartners doveo je do razvoja protutijela u približno 33% pedijatrijskih bolesnika. Ova protutijela imaju malu sposobnost vezanja i njihovo stvaranje nije povezano ni s kakvim kliničkim posljedicama. Testiranje na protutijela na somatropin može se razmotriti u bolesnika s inače neobjašnjivim izostankom odgovora u pogledu rasta.

## Reakcije na mjestu injekcije

Reakcije povezane s mjestom injekcije, većinom otok na mjestu injekcije, zabilježene su u približno 43% pedijatrijskih bolesnika. Malo je bolesnika prekinulo liječenje zbog reakcija na mjestu primjene, vidjeti dio 4.8.

## Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Prekomjerna terapija glukokortikoidima inhibirat će učinak hGH na poticanje rasta. Bolesnicima koji istovremeno primaju terapiju glukokortikoidima moraju se pažljivo prilagoditi doze kako bi se izbjegao inhibirajući učinak na rast.

Hormon rasta povećava ekstratiroidno pretvaranje tiroksina (T4) u trijodotironin (T3) i može otkriti prikriveni centralni hipotireoidizam. Stoga će možda biti potrebno započeti ili prilagoditi nadomjesnu terapiju tiroksinom.

Hormon rasta smanjuje pretvaranje kortizona u kortizol i može otkriti prethodno neotkriveni centralni hipoadrenalizam ili dovesti do neučinkovitosti nadomjesne terapije niskim dozama glukokortikoidima.

Bolesnici koji uzimaju inzulin za šećernu bolest moraju se pažljivo pratiti tijekom liječenja somatropinom. Budući da hGH može izazvati inzulinsku rezistenciju, može biti potrebna prilagodba doze inzulina.

Primjena somatropina može povećati klirens spojeva za koje se zna da ih metaboliziraju izoenzimi citokroma P450. Klirens spojeva koje metabolizira citokrom P450 3A4 (npr. spolni steroidi, kortikosteroidi, antikonvulzivi i ciklosporin) može biti povećan, dovodeći do nižih razina ovih spojeva u plazmi. Kliničko značenje ovoga nije poznato.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi

Ne preporučuje se koristiti Somatropin Biopartners u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

## Trudnoća

Nema podataka o primjeni ovog lijeka u trudnica. Vrlo ograničeni podaci o izloženosti drugim pripravcima somatropina u ranoj trudnoći ne ukazuju na štetne ishode trudnoće. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Tijekom normalne trudnoće, razina pituitarnog hormona rasta znatno opada nakon 20. tjedna gestacije, kada ga gotovo potpuno zamjenjuje placentalni hormon rasta do 30. tjedna. S obzirom na to, kontinuirana nadomjesna terapija somatropinom najvjerojatnije ne bi bila potrebna u žena s nedostatkom hormona rasta u trećem tromjesečju trudnoće. Ne preporučuje se koristiti Somatropin Biopartners tijekom trudnoće.

## Dojenje

Nisu provedena klinička ispitivanja Somatropin Biopartnersa u dojilja. Nije poznato izlučuju li se somatropin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko, međutim, nije vjerojatna apsorpcija cijelog proteina iz gastrointestinalnog trakta dojenčeta. Potreban je oprez kad se ovaj lijek primjenjuje dojiljama.

## Plodnost

Ispitivanja na životinjama pomoću drugih formulacija somatropina pokazala su štetne učinke, ali dostupni neklinički podaci ne smatraju se dostatnima da bi se mogli izvući čvrsti zaključci o primjeni u ljudi (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Somatropin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Klinička ispitivanja uključila su približno 530 bolesnika liječenih Somatropinom Biopartners. Kad su nastale nuspojave, pokazale su se prolaznima i po težini su općenito bile blage do umjerene. Sigurnosni profil Somatropina Biopartners općenito je sukladan dobro poznatom sigurnosnom profilu svakodnevnog liječenja hormonom rasta. Najčešće zabilježene nuspojave bile su reakcije na mjestu primjene injekcije, periferni edemi, glavobolja, mialgija, artralgijska, parestezija, hipotireoidizam i snižen slobodni tiroksin.

#### Tablični popis nuspojava

Opazene su sljedeće nuspojave tijekom liječenja Somatropinom Biopartners u 12-mjesečnom kontroliranom usporednom kliničkom ispitivanju u 178 djece koja prethodno nisu bila liječena i imaju zastoj u rastu zbog nedostatnog lučenja endogenog hormona rasta i u ispitivanju pronalaženja doze. Dodatne prijave na temelju objavljenih informacija o svakodnevnom liječenju hormonom rasta označene su asteriskom. Učestalost niže navedenih nuspojava definirana je pomoću sljedeće konvencije: Vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); rijetko ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/1000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

#### Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo često: stvaranje protutijela na hormon rasta (33%), vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“ pod „Imunogeničnost“.

#### Endokrini poremećaji

Često: hiperkortizolizam (7,7%), hipotireoidizam (2,2%), adrenalna kortikalna insuficijencija (3,3%), sekundarna hipotireoza zbog nedostatka TSH (2,6%), smanjeni slobodni tiroksin (4,4%), povišeni TSH u krvi (2,2%)

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: blaga hiperglikemija\*

Nepoznato: inzulinska rezistencija\*

#### Psihijatrijski poremećaji

Vrlo rijetko: nesanica\*

#### Poremećaji živčanog sustava

Često: glavobolja (4,4%), letargija (1,1%), omaglica (2,6%)

Rijetko: parestezija\*

#### Krvožilni poremećaji

Rijetko: hipertenzija\*

#### Poremećaji probavnog sustava

Često: povraćanje (1,1%), bol u trbuhu (1,1%)

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: poremećaj pigmentacije (1,1%)

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: artralgiya (1,1%), bol u ekstremitetima (5,1%)\*

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo rijetko: ginekomastija\*

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: otok na mjestu injekcije (30,8%)

Često: bol na mjestu injekcije (9,9%), promjena boje na mjestu injekcije (8,8%), eritem na mjestu injekcije (7,7%), čvorčić na mjestu injekcije (4,4%), reakcija na mjestu injekcije (1,1%), toplina na mjestu injekcije (1,1%), pireksija (2,6%), edem (lokalizirani i generalizirani)\*

#### Pretrage

Često: snižen kortizol u krvi (2,2%)

#### Opis odabranih nuspojava

##### Reakcije na mjestu injekcije

Najčešće zabilježene nuspojave u djece bile su reakcije povezane s mjestom primjene, većinom blagog do umjerenog intenziteta. Malo je bolesnika prekinulo liječenje zbog reakcija na mjestu injekcije.

##### Imunogeničnost

U glavnom pedijatrijskom ispitivanju, odgovor protutijela na somatropin prilikom dva ili više uzastopnih posjeta bio je opažen u 33% bolesnika. Nije bio opažen učinak na sigurnost ili djelotvornost. Odgovori protutijela na liječenje Somatropinom Biopartners najvjerojatnije nemaju kliničku važnost.

S obzirom na protutijela protiv staničnih proteina domaćina, u nekih bolesnika liječenih ovim lijekom pronađeni su niski titri protutijela na protein *S. cerevisiae* u sličnim razinama kao kod normalne neliječene populacije. Stvaranje takvih protutijela s niskom aktivnošću vezanja najvjerojatnije nije klinički važna.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava** navedenog u [Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Akutno predoziranje može dovesti u početku do hipoglikemije, a poslije toga do hiperglikemije. Zbog toga što je ovo lijek s produljenim oslobađanjem, vršne razine hormona rasta mogu se očekivati približno 15 sati nakon injekcije, vidjeti dio 5.2. Dugotrajno predoziranje može rezultirati znakovima i simptomima gigantizma i/ili akromegalije koji su sukladni poznatim učincima prekomjerne količine hGH.

Liječenje je simptomatsko i potporno. Nema antidota za predoziranje somatropinom. Preporučuje se pratiti funkciju štitne žlijezde nakon predoziranja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pituitarni i hipotalamički hormoni i analozi, somatropin i agonisti, ATK oznaka: H01AC01

Somatropin u ovom lijeku je polipeptidni hormon porijeklom iz rekombinantne DNK. Ima 191 aminokiselinskih ostataka i molekularnu težinu od 22 125 Daltona. Slijed aminokiselina u djelatnoj tvari istovjetan je onome hGH iz hipofize. Somatropin u ovom lijeku sintetiziran je u kvascu (*Saccharomyces cerevisiae*).

#### Mehanizam djelovanja

Biološki učinci somatropina jednaki su učincima hGH porijekla iz hipofize.

Najizrazitiji učinak somatropina u djece je stimulacija ploče rasta dugih kostiju. Uz to, potiče staničnu sintezu proteina i zadržavanje dušika.

#### Farmakodinamički učinci

Somatropin potiče metabolizam lipida; povećava masne kiseline u plazmi i kolesterol u lipoproteinima visoke gustoće (HDL) te snižava ukupni kolesterol u plazmi.

Terapija somatropinom ima povoljan učinak na sastav tijela u bolesnika s NHR, na način da se smanjuju tjelesne zalihe masti, a povećava bezmasna tjelesna masa. Dugotrajno liječenje bolesnika s nedostatkom hormona rasta povećava mineralnu gustoću kostiju.

Somatropin može izazvati inzulinsku rezistenciju. Velike doze somatropina mogu narušiti toleranciju glukoze.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

U randomiziranom, multicentričnom ispitivanju faze III na usporednim skupinama, 178 djece u dobi između 3 i 12 godina s organskim i/ili idiopatskim NHR bilo je randomizirano u skupinu koja je primala tjedno primjenjivan Somatropin Biopartners (0,5 mg/kg/tjedan) ili svakodnevno primjenjivan rekombinantni hGH (0,03 mg/kg/dan) tijekom 12 mjeseci. Rezultati su pokazali da tjedno primjenjivan Somatropin Biopartners nije bio inferioran svakodnevno primjenjivanom rekombinantnom hGH s obzirom na primarni ishod brzine povećanja visine nakon 12 mjeseci. Slični su rezultati bili postignuti za sve druge procijenjene parametre uključujući SDS (skor standardne devijacije) visine, sazrijevanje kostiju, IGF-I i IGF BP-3. U djece koja su primala Somatropin Biopartners opažena je viša incidencija reakcija na mjestu injekcije (koje nisu bile ozbiljne) i viša

stopa stvaranja protutijela (koja nisu bila neutralizirajuća) na somatropin u usporedbi s djecom kojima se svakodnevno primjenjivao rekombinantni hormon rasta (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.8).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon ponovljene tjedne supkutane primjene srednje doze od 0,5 mg/kg somatropina s produljenim oslobađanjem predpubertskoj djeci s NRH,  $C_{max}$  hGH u plazmi iznosio je oko 60,7 ng/ml, a  $t_{max}$  oko 12,0 sati. Općenito su se  $C_{max}$  i  $t_{max}$  povećavali približno proporcionalno dozi u rasponu doza od 0,2 do 0,7 mg/kg u predpubertetske djece s NHR. Prividni poluvijek iznosio je oko 7,4 sati u djece, vjerojatno odražavajući sporu apsorpciju s mjesta injekcije.

Nakon primjene Somatropina Biopartners,  $t_{max}$  nastupio je kasnije i poluvijek je bio dulji nego kad su se prethodno primjenjivali lijekovi s neposrednim oslobađanjem jedanput na dan u istih ispitanika, što je bio odraz sporijeg i dugotrajnijeg oslobađanja hGH s mjesta injekcije Somatropina Biopartners.

### Distribucija

Nije opaženo nakupljanje hGH nakon višestrukih doza ovog lijeka.

### Biotransformacija / Eliminacija

Metabolički ishod za hGH uključuje klasični katabolizam proteina u jetri i bubrezima.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja u pasa i mladih majmuna pokazala su da je Somatropin Biopartners oslobađao rekombinantni hGH na produljen način i povišio IGF-I u serumu za dulje razdoblje u trajanju do 5-6 dana.

Neklinički podaci nisu ukazali na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Ispitivanja na životinjama ovog lijeka nisu dostatna da bi se potpuno mogao procijeniti toksični potencijal na reproduktivni sustav. Iz ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedenih s drugim somatropinskim lijekovima, nema dokaza povećanog rizika od nuspojava za embrij ili fetus. Pokazalo se da doze više od terapijskih doza za ljude imaju štetne učinke na reproduktivnu funkciju mužjaka i ženki štakora i mužjaka pasa, moguće putem prekida hormonske regulacije. U kunića i majmuna nisu opaženi štetni učinci.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja kancerogenosti Somatropina Biopartners. Nema posebnih ispitivanja koja su se bavila lokalnom podnošljivošću u životinja nakon supkutane injekcije, ali podaci dostupni iz ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza otkrili su otok i upalni infiltrat na mjestu injekcije.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak:

natrijev hijaluronat

fosfolipidi jaja

natrijev dihidrogenfosfat, bezvodni

natrijev hidrogenfosfat, bezvodni.

Otapalo:

trigliceridi srednje duljine lanca.

## 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

## 6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon rekonstitucije: s mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 -8°C). Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak: bočica (staklo tipa I) zatvorena gumenim (butilnim) čepom i svijetlozelenim „flip-off“ poklopcem (aluminij i plastika).

Otapalo: bočica (staklo tipa I) zatvorena gumenim (butilnim) čepom i „flip-off“ poklopcem (aluminij i plastika).

Jedna bočica s praškom sadrži 10 mg somatropina; jedna bočica otapala sadrži 1,5 ml tekućine.

Veličine pakiranja:

1 bočica praška i 1 bočica otapala.

4 bočice praška i 4 bočice otapala.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve velične pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

### Rekonstitucija

Somatropin Biopartners 10 mg treba rekonstituirati s 0,7 ml otapala.

Suspenzija izgledom treba biti jednolika i bijela.

Bočica s 10 mg sadrži nešto više somatropin praška kako bi se omogućilo izvlačenje do 10 mg (0,5 ml suspenzije) somatropina nakon rekonstitucije.

Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Rekonstituciju i razrjeđivanje potrebno je provesti pomoću aseptičkih tehnika kako bi se osigurala sterilnost pripremljene suspenzije. Bočicu s otapalom treba zagrijati na sobnu temperaturu, a bočicu s praškom kucnuti i protresti kako bi se provjerilo da se prašak slobodno miče. Nakon uklanjanja zaštitnih poklopaca s vrha obje bočice, potrebno je očistiti gumene čepove vaticom natopljenom alkoholom. Za izvlačenje otapala iz bočice treba upotrijebiti građiranu štrcaljku od 1 ml s iglom od 19 Gauge-a ili širom. Štrcaljku treba napuniti volumenom zraka koji je jednak potrebnom volumenu otapala za injekciju i ubrizgati taj zrak u bočicu s otapalom da se olakša izvlačenje otapala. Bočicu s uvedenom štrcaljkom treba okrenuti naopako, a vršak igle treba biti postavljen u otapalo. Da bi se uklonili mjehurići zraka, treba nježno kucnuti po štrcaljki. Klip treba nježno potiskivati sve dok se ne uklone svi mjehurići iz štrcaljke i igle. Štrcaljku treba napuniti ispravnim volumenom otapala za injekciju kako je navedeno gore i iglu štrcaljke nakon toga izvući iz bočice. Preostalo otapalo ne smije se upotrijebiti za drugu pripremu.

Držeći iglu uz unutarnju stijenku bočice, potrebno je ubrizgati cijeli sadržaj štrcaljke u bočicu s praškom. Bez dodirivanja gumenog vrha bočicu treba žustro mućkati kružnim pokretima dok se sav sadržaj ne promiješa. Za to je obično potrebno približno 60 sekundi, ali može trebati i do 90 sekundi. S mućkanjem kružnim pokretima treba prestati kad suspenzija izgledom postane jednolična, bijela i sav prašak s dna bude raspršen. Nakon rekonstitucije, lijek treba primijeniti odmah prije nego što se suspenzija slegne. Ako se ne primijeni odmah, suspenzija se mora ponovno rekonstituirati mućkanjem kružnim pokretima neposredno prije injekcije. U sterilnu štrcaljku potrebno je izvući odgovarajući volumen kroz sterilnu iglu od 26 Gaugea: bočica s uvedenom štrcaljkom treba biti okrenuta naopako, a vršak igle postavljen u suspenziju koja se potom polako izvlači. Da bi se uklonili mjehurići zraka, potrebno je nježno kucnuti po štrcaljki. Prije primjene, prašak treba homogeno suspendirati u otapalu injekcije. Štrcaljku treba držati uspravno i nježno potiskivati klip sve dok se na vršku igle ne pojavi kapljica. Mjesto injekcije se treba očistiti vaticom natopljenom alkoholom i suspenziju ubrizgati u vremenu od 5 sekundi.

Detaljne informacije o tome kako primijeniti ovaj lijek nalaze se u dijelu 3 Upute o lijeku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioPartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Njemačka  
Tel: +49 (0) 7121 948 7756  
Fax: +49 (0) 7121 346 255  
E-mail: [info@biopartners.de](mailto:info@biopartners.de)

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 5. kolovoza 2013.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Somatropin Biopartners 20 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 20 mg somatropina\* (što odgovara 60 IU)

Nakon rekonstitucije, 1 ml suspenzije sadrži 20 mg somatropina (20 mg/ml).

\*proizvedeno u kvascu *Saccharomyces cerevisiae* pomoću tehnologije rekombinantne DNK

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Bijeli ili gotovo bijeli prašak. Otapalo je bistra, uljna tekućina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Somatropin Biopartners je indiciran u djece i adolescenata u dobi od 2 do 18 godina za dugotrajno liječenje zastoja u rastu zbog nedovoljnog izlučivanja endogenog hormona rasta.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Dijagnozu i terapiju ovim lijekom trebaju započeti i nadzirati liječnici s odgovarajućim iskustvom u dijagnozi i liječenju bolesnika s nedostatkom hormona rasta (NHR).

#### Doziranje

Preporučena i maksimalna doza je 0,5 mg/kg tjedno i ne smije se prekoračiti. U djece se Somatropin Biopartners mora primijeniti potkožno u koncentraciji od 20 mg/ml. Upute za doziranje pogledati u tablici niže.

Ne preporučuje se prekoračiti najveći volumen injekcije 1 ml po mjestu injekcije, što odgovara dozi od 20 mg somatropina.

Za djecu tjelesne težine do 20 kg dostupan je Somatropin Biopartners 10 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Maksimalna količina somatropina koja se može izvući iz jedne bočice suspenzije je 20 mg, što je dovoljno za primjenu u djece tjelesne težine do 40 kg. Za djecu tjelesne težine veće od 40 kg, mogu se primijeniti dvije bočice (jedna bočica od 10 mg i jedna od 20 mg ili dvije bočice od 20 mg) sukladno tjelesnoj težini kako je navedeno u tablici niže. Najveći volumen injekcije po mjestu injekcije ne smije premašiti 1 ml. Stoga u djece tjelesne težine veće od 40 kg ukupni volumen injekcije mora se jednoliko razdijeliti na dva mjesta injekcije, jer je potrebno više od 1 ml suspenzije.

**Pretvorba tjelesne težine bolesnika u dozu, broj bočica, ukupni volumen injekcije i broj injekcija u pedijatrijskih bolesnika**

| Tjelesna težina bolesnika (kg) | Doza (mg) | Bočice i otapalo potrebno za pripremu jedne doze*                                                              | Volumen injekcije (ml) | Broj injekcija po dozi |
|--------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| 4                              | 2         | Jedna bočica od 10 mg rekonstituirana s 0,7 ml otapala                                                         | 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 bočica od 20 mg rekonstituirana s 1,2 ml otapala                                                         | 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 bočica s 10 mg rekonstituirana s 0,7 ml otapala i Jedna bočica od 20 mg rekonstituirana s 1,2 ml otapala | 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        | Dvije bočice od 20 mg svaka rekonstituirana s 1,2 ml otapala                                                   | 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 bočica sadrži nešto više praška somatotropina kako bi se omogućilo izvlačenje potrebne količine somatotropina nakon rekonstitucije (vidjeti dio 6.6).

Liječenje ovim lijekom mora se nastaviti sve dok se ne postigne konačna tjelesna visina ili do zatvaranja epifiza.

Kada se NHR koji je nastao u djetinjstvu nastavlja i u adolescenciji, liječenje se mora nastaviti da bi se postigao potpuni tjelesni razvoj (npr. sastav tijela, koštana masa). Kod praćenja, postizanje normalne vršne koštane mase definirane kao T rezultat  $>-1$  (tj., standardiziran prema prosječnoj vršnoj koštanoj masi u odraslih mjerenoj dvostrukom apsorpciometrijom X-zraka uzimajući u obzir spol i etnicitet) jedan je od terapijskih ciljeva tijekom prijelaznog razdoblja. Nakon što se jednom postigne normalna vršna koštana masa, bolesnici se moraju prebaciti na Somatropin Biopartners za odrasle, ako je to klinički indicirano, i moraju slijediti preporuke za doziranje kod odraslih.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije bubrega/jetre*

Nema dostupnih informacija o bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre te se ne mogu dati preporuke za konkretne doze.

##### *Pedijatrijska populacija (mlađi od 2 godine)*

Somatropin Biopartners ne smije se primjenjivati u dojenčadi mlađe od 2 godine.

#### Način primjene

Bolesnika ili njegovatelja mora se podučiti kako bi se osiguralo razumijevanje postupka primjene prije nego što mu se dopusti da (sam sebi) ubrizgava lijek.

Somatropin Biopartners primjenjuje se supkutano jedanput tjedno. Nakon rekonstitucije, injekcija se mora treba odmah primijeniti.

Supkutanu injekciju mora se uvijek primjenjivati u isto doba dana kako bi se povećala suradljivost, a mjesto primjene injekcije mora se mijenjati da se spriječi lipoatrofija.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Somatropin se ne smije primjenjivati kod bilo kakvog dokaza tumorske aktivnosti. Intrakranijalni tumori moraju biti neaktivni i antitumorska terapija mora biti završena prije početka terapije hormonom rasta. Liječenje se mora prekinuti ako postoji dokaz (ponovnog) rasta tumora.
- Somatropin se ne smije primjenjivati za poticanje rasta u djece sa zatvorenim epifizama.
- Liječenje Somatropinom ne smije se započeti u bolesnika s akutnom kritičnom bolešću zbog komplikacija nakon otvorene operacije srca ili abodimena, višestrukih traumatskih ozljeda ili u bolesnika s akutnim respiratornim zatajenjem ili slična stanja.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Zloćudne bolesti

Bolesnici koji su prethodno imali zloćudnu bolest moraju se redovito pregledavati zbog progresije ili povratka bolesti.

U pedijatrijskih bolesnika nema dokaza da nadomjestak hormona rata utječe na stopu povratka ili ponovnog rasta intrakranijalnih novotvorina, ali standardna klinička praksa zahtijeva redovite preglede hipofize metodama oslikavanja u bolesnika koji u anamnezi imaju patologiju hipofize. Preporučuje se početna snimka u ovih bolesnika prije uvođenja nadomjesne terapije hormonom rasta.

Postoji povećani rizik da pedijatrijski bolesnici s prethodnim zloćudnim bolestima mogu razviti sekundarnu novotvorinu kad se liječe hormonom rasta, osobito ako je liječenje primarne zloćudne

bolesti uključivalo radioterapiju. Prije početka terapije ovi bolesnici moraju biti obaviješteni o rizicima.

### Benigna intrakranijalna hipertenzija

U slučajevima teške ili ponavljajuće glavobolje, tegoba s vidom, mučnine i/ili povraćanja, preporučuje se fundoskopija zbog sumnje na edem papile. Ako se potvrdi edem papile, potrebno je uzeti u obzir dijagnozu benigne intrakranijalne hipertenzije i, po potrebi, prekinuti liječenje hormonom rasta. Za sada nema dovoljno dokaza na temelju kojih bi se mogle donositi kliničke odluke za bolesnike s prethodnom intrakranijalnom hipertenzijom. Ako se ponovno započne s liječenjem hormonom rasta, potrebno je pažljivo pratiti simptome intrakranijalne hipertenzije.

### Inzulinska osjetljivost

Budući da ljudski hormon rasta (hGR) može dovesti do inzulinske rezistencije i hiperglikemije, bolesnici liječeni ovim lijekom moraju se nadzirati zbog znakova intolerancije glukoze. U bolesnika s već manifestnom šećernom bolešću moguća je prilagodba antidijabetičke terapije prilikom započinjanja terapije somatropinom. Bolesnici sa šećernom bolešću, intolerancijom glukoze ili dodatnim čimbenicima rizika za šećernu bolest moraju se pažljivo nadzirati tijekom terapije somatropinom.

### Funkcija štitne žlijezde

Hormon rasta povećava ekstratiroidno konverziju T4 u T3, što može dovesti do smanjenja koncentracije T4 u serumu i povećanja koncentracije T3 u serumu. Hipotireoidizam se može razviti u bolesnika s centralnim supkliničkim hipotireoidizmom nakon početka terapije hormonom rasta. Neodgovarajuće liječenje hipotireoidizma može spriječiti optimalni odgovor na somatropin. U bolesnika s hipopituitarizmom koji primaju nadomjesnu terapiju tiroksinom može se razviti hiperpituitarizam. Stoga se u svih bolesnika mora pažljivo pratiti funkcija štitne žlijezde.

### Funkcija nadbubrežne žlijezde

Liječenje hormonom rasta može pospješiti razvoj insuficijencije nadbubrežne žlijezde i potencijalno smrtonosne adrenalne krize u bolesnika s organskim NHR ili idiopatskim panhipopituitarizmom. Stoga je od ključne važnosti procijeniti početne vrijednosti i stresnu dozu glukokortikoida koju će možda biti potrebno prilagoditi kad započne terapija hormonom rasta.

### Druge mjere opreza

Ovaj lijek nije indiciran za liječenje bolesnika sa zastojem u rastu zbog Prader-Willijevog sindroma, osim ako imaju i dijagnozu NHR. Zabilježeni su slučajevi apneje u snu i iznenadne smrti nakon početka terapije hormonom rasta u bolesnika s Prader-Willijevim sindromom, koji su imali jedan ili više od sljedećih čimbenika rizika: izrazitu pretilost, anamnezu opstrukcije gornjih dišnih puteva ili apneju u snu ili neidentificiranu respiratornu infekciju.

Nakon slučajne intramuskularne injekcije može se razviti hipoglikemija.

Pedijatrijski bolesnici s endokrinim poremećajima, uključujući NHR, mogu češće razviti skliznuće glave bedrene kosti. Svako se dijete koje počne šepati tijekom terapije hormonom rasta mora pregledati.

Ne smiju se prekoračiti preporučene tjedne doze u djece (tj. 0,5 mg/kg/tjedan) jer je iskustvo s višim dozama u ove skupine bolesnika ograničeno.

## Leukemija

Leukemija je bila zabilježena u malog broja bolesnika s NHR, od kojih su neki bili liječeni somatropinom. Međutim, nema dokaza da je incidencija leukemije povišena u primatelja hormona rasta bez predisponirajućih čimbenika.

## Skolioza

Pogoršanje skolioze može nastati u bolesnika u kojih dolazi do ubrzanog rasta. Budući da somatropin povećava brzinu rasta, bolesnike sa skoliozom u anamnezi koji se liječe somatropinom treba nadzirati zbog progresije skolioze. Nije se pokazalo da somatropin povećava incidenciju ili težinu skolioze.

## Protutijela

Neki bolesnici mogu razviti protutijela na ovaj lijek. Somatropin Biopartners doveo je do razvoja protutijela u približno 33% pedijatrijskih bolesnika. Ova protutijela imaju malu sposobnost vezanja i njihovo stvaranje nije povezano ni s kakvim kliničkim posljedicama. Testiranje na protutijela na somatropin može se razmotriti u bolesnika s inače neobjašnjivim izostankom odgovora u pogledu rasta.

## Reakcije na mjestu injekcije

Reakcije povezane s mjestom injekcije, većinom otok na mjestu injekcije, zabilježene su u približno 43% pedijatrijskih bolesnika. Malo je bolesnika prekinulo liječenje zbog reakcija na mjestu primjene.

## Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Prekomjerna terapija glukokortikoidima inhibirat će učinak hGH na poticanje rasta. Bolesnicima koji istovremeno primaju terapiju glukokortikoidima moraju se pažljivo prilagoditi doze kako bi se izbjegao inhibirajući učinak na rast.

Hormon rasta povećava ekstratiroidno pretvaranje tiroksina (T4) u trijodotironin (T3) i može otkriti prikriveni centralni hipotireoidizam. Stoga će možda biti potrebno započeti ili prilagoditi nadomjesnu terapiju tiroksinom.

Hormon rasta smanjuje pretvaranje kortizona u kortizol i može otkriti prethodno neotkriveni centralni hipoadrenalizam ili dovesti do neučinkovitosti nadomjesne terapije niskim dozama glukokortikoidima.

Bolesnici koji uzimaju inzulin za šećernu bolest moraju se pažljivo pratiti tijekom liječenja somatropinom. Budući da hGH može izazvati inzulinsku rezistenciju, može biti potrebna prilagodba doze inzulina.

Primjena somatropina može povećati klirens spojeva za koje se zna da ih metaboliziraju izoenzimi citokroma P450. Klirens spojeva koje metabolizira citokrom P450 3A4 (npr. spolni steroidi, kortikosteroidi, antikonvulzivi i ciklosporin) može biti povećan, dovodeći do nižih razina ovih spojeva u plazmi. Kliničko značenje ovoga nije poznato.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi

Ne preporučuje se koristiti Somatropin Biopartners u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

## Trudnoća

Nema podataka o primjeni ovog lijeka u trudnica. Vrlo ograničeni podaci o izloženosti drugim pripravcima somatropina u ranoj trudnoći ne ukazuju na štetne ishode trudnoće. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Tijekom normalne trudnoće, razina pituitarnog hormona rasta znatno opada nakon 20. tjedna gestacije, kada ga gotovo potpuno zamjenjuje placentalni hormon rasta do 30. tjedna. S obzirom na to, kontinuirana nadomjesna terapija somatropinom najvjerojatnije ne bi bila potrebna u žena s nedostatkom hormona rasta u trećem tromjesečju trudnoće. Ne preporučuje se koristiti Somatropin Biopartners tijekom trudnoće.

## Dojenje

Nisu provedena klinička ispitivanja Somatropin Biopartnersa u dojilja. Nije poznato izlučuju li se somatropin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko, međutim, nije vjerojatna apsorpcija cijelog proteina iz gastrointestinalnog trakta dojenčeta. Potreban je oprez kad se ovaj lijek primjenjuje dojiljama.

## Plodnost

Ispitivanja na životinjama pomoću drugih formulacija somatropina pokazala su štetne učinke, ali dostupni neklinički podaci ne smatraju se dostatnima da bi se mogli izvući čvrsti zaključci o primjeni u ljudi (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Somatropin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Klinička ispitivanja uključila su približno 530 bolesnika liječenih Somatropinom Biopartners. Kad su nastale nuspojave, pokazale su se prolaznima i po težini su općenito bile blage do umjerene. Sigurnosni profil Somatropina Biopartners općenito je sukladan dobro poznatom sigurnosnom profilu svakodnevnog liječenja hormonom rasta. Najčešće zabilježene nuspojave bile su reakcije na mjestu primjene injekcije, periferni edemi, glavobolja, mialgija, artralgijska, parestezija, hipotireoidizam i snižen slobodni tiroksin.

#### Tablični popis nuspojava

Opazene su sljedeće nuspojave tijekom liječenja Somatropinom Biopartners u 12-mjesečnom kontroliranom usporednom kliničkom ispitivanju u 178 djece koja prethodno nisu bila liječena i imaju zastoj u rastu zbog nedostatnog lučenja endogenog hormona rasta i u ispitivanju pronalaženja doze. Dodatne prijave na temelju objavljenih informacija o svakodnevnom liječenju hormonom rasta označene su asteriskom. Učestalost niže navedenih nuspojava definirana je pomoću sljedeće konvencije: Vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); rijetko ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

#### Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo često: stvaranje protutijela na hormon rasta (33%), vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“ pod „Imunogeničnost“.

#### Endokrini poremećaji

Često: hiperkortizolizam (7,7%), hipotireoidizam (2,2%), adrenalna kortikalna insuficijencija (3,3%), sekundarna hipotireoza zbog nedostatka TSH (2,6%), smanjeni slobodni tiroksin (4,4%), povišeni TSH u krvi (2,2%)

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: blaga hiperglikemija\*

Nepoznato: inzulinska rezistencija\*

#### Psihijatrijski poremećaji

Vrlo rijetko: nesanica\*

#### Poremećaji živčanog sustava

Često: glavobolja (4,4%), letargija (1,1%), omaglica (2,6%)

Rijetko: parestezija\*

#### Krvožilni poremećaji

Rijetko: hipertenzija\*

#### Poremećaji probavnog sustava

Često: povraćanje (1,1%), bol u trbuhu (1,1%)

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: poremećaj pigmentacije (1,1%)

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: artralgiya (1,1%), bol u ekstremitetima (5,1%)\*

#### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo rijetko: ginekomastija\*

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: otok na mjestu injekcije (30,8%)

Često: bol na mjestu injekcije (9,9%), promjena boje na mjestu injekcije (8,8%), eritem na mjestu injekcije (7,7%), čvorčić na mjestu injekcije (4,4%), reakcija na mjestu injekcije (1,1%), toplina na mjestu injekcije (1,1%), pireksija (2,6%), edem (lokalizirani i generalizirani)\*

#### Pretrage

Često: snižen kortizol u krvi (2,2%)

#### Opis odabranih nuspojava

##### Reakcije na mjestu injekcije

Najčešće zabilježene nuspojave u djece bile su reakcije povezane s mjestom primjene, većinom blagog do umjerenog intenziteta. Malo je bolesnika prekinulo liječenje zbog reakcija na mjestu injekcije.

##### Imunogenost

U glavnom pedijatrijskom ispitivanju, odgovor protutijela na somatropin prilikom dva ili više uzastopnih posjeta bio je opažen u 33% bolesnika. Nije bio opažen učinak na sigurnost ili djelotvornost. Odgovori protutijela na liječenje Somatropinom Biopartners najvjerojatnije nemaju kliničku važnost.

S obzirom na protutijela protiv staničnih proteina domaćina, u nekih bolesnika liječenih ovim lijekom pronađeni su niski titri protutijela na protein *S. cerevisiae* u sličnim razinama kao kod normalne neliječene populacije. Stvaranje takvih protutijela s niskom aktivnošću vezanja najvjerojatnije nije klinički važna.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava** navedenog u [Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

Akutno predoziranje može dovesti u početku do hipoglikemije, a poslije toga do hiperglikemije. Zbog toga što je ovo lijek s produljenim oslobađanjem, vršne razine hormona rasta mogu se očekivati približno 15 sati nakon injekcije, vidjeti dio 5.2. Dugotrajno predoziranje može rezultirati znakovima i simptomima gigantizma i/ili akromegalije koji su sukladni poznatim učincima prekomjerne količine hGH.

Liječenje je simptomatsko i potporno. Nema antidota za predoziranje somatropinom. Preporučuje se pratiti funkciju štitne žlijezde nakon predoziranja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pituitarni i hipotalamički hormoni i analozi, somatropin i agonisti, ATK oznaka: H01AC01

Somatropin u ovom lijeku je polipeptidni hormon porijeklom iz rekombinantne DNK. Ima 191 aminokiselinskih ostataka i molekularnu težinu od 22 125 Daltona. Slijed aminokiselina u djelatnoj tvari istovjetan je onome hGH iz hipofize. Somatropin u ovom lijeku sintetiziran je u kvascu (*Saccharomyces cerevisiae*).

#### Mehanizam djelovanja

Biološki učinci somatropina jednaki su učincima hGH porijekla iz hipofize.

Najizrazitiji učinak somatropina u djece je stimulacija ploče rasta dugih kostiju. Uz to, potiče staničnu sintezu proteina i zadržavanje dušika.

#### Farmakodinamički učinci

Somatropin potiče metabolizam lipida; povećava masne kiseline u plazmi i kolesterol u lipoproteinima visoke gustoće (HDL) te snižava ukupni kolesterol u plazmi.

Terapija somatropinom ima povoljan učinak na sastav tijela u bolesnika s NHR, na način da se smanjuju tjelesne zalihe masti, a povećava bezmasna tjelesna masa. Dugotrajno liječenje bolesnika s nedostatkom hormona rasta povećava mineralnu gustoću kostiju.

Somatropin može izazvati inzulinsku rezistenciju. Velike doze somatropina mogu narušiti toleranciju glukoze.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

U randomiziranom, multicentričnom ispitivanju faze III na usporednim skupinama, 178 djece u dobi između 3 i 12 godina s organskim i/ili idiopatskim NHR bilo je randomizirano u skupinu koja je primala tjedno primjenjivan Somatropin Biopartners (0,5 mg/kg/tjedan) ili svakodnevno primjenjivan rekombinantni hGH (0,03 mg/kg/dan) tijekom 12 mjeseci. Rezultati su pokazali da tjedno primjenjivan Somatropin Biopartners nije bio inferioran svakodnevno primjenjivanom rekombinantnom hGH s obzirom na primarni ishod brzine povećanja visine nakon 12 mjeseci. Slični su rezultati bili postignuti za sve druge procijenjene parametre uključujući SDS (skor standardne devijacije) visine, sazrijevanje kostiju, IGF-I i IGF BP-3. U djece koja su primala Somatropin Biopartners opažena je viša incidencija reakcija na mjestu injekcije (koje nisu bile ozbiljne) i viša

stopa stvaranja protutijela (koja nisu bila neutralizirajuća) na somatropin u usporedbi s djecom kojima se svakodnevno primjenjivao rekombinantni hormon rasta (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.8).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon ponovljene tjedne supkutane primjene srednje doze od 0,5 mg/kg somatropina s produljenim oslobađanjem predpubertskoj djeci s NRH,  $C_{max}$  hGH u plazmi iznosio je oko 60,7 ng/ml, a  $t_{max}$  oko 12,0 sati. Općenito su se  $C_{max}$  i  $t_{max}$  povećavali približno proporcionalno dozi u rasponu doza od 0,2 do 0,7 mg/kg u predpubertetske djece s NHR. Prividni poluvijek iznosio je oko 7,4 sati u djece, vjerojatno odražavajući sporu apsorpciju s mjesta injekcije.

Nakon primjene Somatropina Biopartners,  $t_{max}$  nastupio je kasnije i poluvijek je bio dulji nego kad su se prethodno primjenjivali lijekovi s neposrednim oslobađanjem jedanput na dan u istih ispitanika, što je bio odraz sporijeg i dugotrajnijeg oslobađanja hGH s mjesta injekcije Somatropina Biopartners.

### Distribucija

Nije opaženo nakupljanje hGH nakon višestrukih doza ovog lijeka.

### Biotransformacija / Eliminacija

Metabolički ishod za hGH uključuje klasični katabolizam proteina u jetri i bubrezima.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja u pasa i mladih majmuna pokazala su da je Somatropin Biopartners oslobađao rekombinantni hGH na produljen način i povišio IGF-I u serumu za dulje razdoblje u trajanju do 5-6 dana.

Neklinički podaci nisu ukazali na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Ispitivanja na životinjama ovog lijeka nisu dostatna da bi se potpuno mogao procijeniti toksični potencijal na reproduktivni sustav. Iz ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedenih s drugim somatropinskim lijekovima, nema dokaza povećanog rizika od nuspojava za embrij ili fetus. Pokazalo se da doze više od terapijskih doza za ljude imaju štetne učinke na reproduktivnu funkciju mužjaka i ženki štakora i mužjaka pasa, moguće putem prekida hormonske regulacije. U kunića i majmuna nisu opaženi štetni učinci.

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja kancerogenosti Somatropina Biopartners. Nema posebnih ispitivanja koja su se bavila lokalnom podnošljivošću u životinja nakon supkutane injekcije, ali podaci dostupni iz ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza otkrili su otok i upalni infiltrat na mjestu injekcije.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak:

natrijev hijaluronat

fosfolipidi jaja

natrijev dihidrogenfosfat, bezvodni

natrijev hidrogenfosfat, bezvodni.

Otapalo:

trigliceridi srednje duljine lanca.

## 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

## 6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon rekonstitucije: s mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 -8°C). Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak: bočica (staklo tipa I) zatvorena gumenim (butilnim) čepom i zelenim „flip-off“ poklopcem (aluminij i plastika).

Otapalo: bočica (staklo tipa I) zatvorena gumenim (butilnim) čepom i „flip-off“ poklopcem (aluminij i plastika).

Jedna bočica s praškom sadrži 20 mg somatropina; jedna bočica otapala sadrži 1,5 ml tekućine.

Veličine pakiranja:

1 bočica praška i 1 bočica otapala.

4 bočice praška i 4 bočice otapala.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve velične pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

### Rekonstitucija

Somatropin Biopartners 20 mg treba rekonstituirati s 1,2 ml otapala.

Suspenzija izgledom treba biti jednolika i bijela.

Bočica s 20 mg sadrži nešto više somatropin praška kako bi se omogućilo izvlačenje do 20 mg (1 ml suspenzije) somatropina nakon rekonstitucije.

Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Rekonstituciju i razrjeđivanje potrebno je provesti pomoću aseptičkih tehnika kako bi se osigurala sterilnost pripremljene suspenzije. Bočicu s otapalom treba zagrijati na sobnu temperaturu, a bočicu s praškom kucnuti i protresti kako bi se provjerilo da se prašak slobodno miče. Nakon uklanjanja zaštitnih poklopaca s vrha obje bočice, potrebno je očistiti gumene čepove vaticom natopljenom alkoholom. Za izvlačenje otapala iz bočice treba upotrijebiti građiranu štrcaljku od 1 ml s iglom od 19 Gauge-a ili širom. Štrcaljku treba napuniti volumenom zraka koji je jednak potrebnom volumenu otapala za injekciju i ubrizgati taj zrak u bočicu s otapalom da se olakša izvlačenje otapala. Bočicu s uvedenom štrcaljkom treba okrenuti naopako, a vršak igle treba biti postavljen u otapalo. Da bi se uklonili mjehurići zraka, treba nježno kucnuti po štrcaljki. Klip treba nježno potiskivati sve dok se ne uklone svi mjehurići iz štrcaljke i igle. Štrcaljku treba napuniti ispravnim volumenom otapala za injekciju kako je navedeno gore i iglu štrcaljke nakon toga izvući iz bočice. Preostalo otapalo ne smije se upotrijebiti za drugu pripremu.

Držeći iglu uz unutarnju stijenku bočice, potrebno je ubrizgati cijeli sadržaj štrcaljke u bočicu s praškom. Bez dodirivanja gumenog vrha bočicu treba žustro mućkati kružnim pokretima dok se sav sadržaj ne promiješa. Za to je obično potrebno približno 60 sekundi, ali može trebati i do 90 sekundi. S mućkanjem kružnim pokretima treba prestati kad suspenzija izgledom postane jednolična, bijela i sav prašak s dna bude raspršen. Nakon rekonstitucije, lijek treba primijeniti odmah prije nego što se suspenzija slegne. Ako se ne primijeni odmah, suspenzija se mora ponovno rekonstituirati mućkanjem kružnim pokretima neposredno prije injekcije. U sterilnu štrcaljku potrebno je izvući odgovarajući volumen kroz sterilnu iglu od 26 Gaugea: bočica s uvedenom štrcaljkom treba biti okrenuta naopako, a vršak igle postavljen u suspenziju koja se potom polako izvlači. Da bi se uklonili mjehurići zraka, potrebno je nježno kucnuti po štrcaljki. Prije primjene, prašak treba homogeno suspendirati u otapalu injekcije. Štrcaljku treba držati uspravno i nježno potiskivati klip sve dok se na vršku igle ne pojavi kapljica. Mjesto injekcije se treba očistiti vaticom natopljenom alkoholom i suspenziju ubrizgati u vremenu od 5 sekundi.

Detaljne informacije o tome kako primijeniti ovaj lijek nalaze se u dijelu 3 Upute o lijeku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioPartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Njemačka  
Tel: +49 (0) 7121 948 7756  
Fax: +49 (0) 7121 346 255  
E-mail: [info@biopartners.de](mailto:info@biopartners.de)

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 5. kolovoza 2013.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

LG Life Sciences, Ltd.  
129, Seokam-ro  
Iksan-si, Jeollabuk-do  
Južna Koreja

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

BIOTON S.A.  
Macierzysz, 12, Poznanska, Str.  
05-850 Ozarów Mazowiecki  
Poljska

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

**DODATAK III**  
**OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**

Lijek koji više nije odobren

#### **A. OZNAČAVANJE**

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJUPAKIRANJU**

**KUTIJA SOMATROPIN BIOPARTNERS 2 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Somatropin Biopartners 2 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem  
somatropin  
za odrasle

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna bočica praška sadrži: 2 mg somatropina (6 IU). Nakon pripreme, 0,2 ml suspenzije sadrži 2 mg (10 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Prašak: natrijev hijaluronat, fosfolipidi jaja, natrijev dihidrogenfosfat bezvodni, natrijev hidrogenfosfat bezvodni.  
Otapalo: trigliceridi srednje duljine lanca.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

4 bočice s 2 mg praška  
4 bočice s 1,5 ml otapala

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Jedanput tjedno  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Potkožna primjena

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti  
Primijeniti odmah nakon pripreme suspenzije.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioPartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/849/001 4 bočice praška i 4 bočice otapala

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Somatropin Biopartners 2 mg

|                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE</b><br><b>BOČICA PRAŠKA 2 MG</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------------------------|

Somatropin Biopartners 2 mg prašak za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem  
somatropin  
s.c.  
za odrasle

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>3. ROK VALJANOSTI</b> |
|--------------------------|

Rok valjanosti

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BROJ SERIJE</b> |
|-----------------------|

Serijski broj

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA</b> |
|------------------------------------------------------------------|

2 mg (6 IU)

|                 |
|-----------------|
| <b>6. DRUGO</b> |
|-----------------|

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA SOMATROPIN BIOPARTNERS 4 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Somatropin Biopartners 4 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem  
somatropin  
za odrasle

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna bočica praška sadrži: 4 mg somatropina(12 IU). Nakon pripreme, 0,4 ml suspenzije sadrži 4 mg (10 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Prašak: natrijev hijaluronat, fosfolipidi jaja, natrijev dihidrogenfosfat bezvodni, natrijev hidrogenfosfat bezvodni.  
Otapalo: trigliceridi srednje duljine lanca.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem  
4 bočice s 4 mg praška  
4 bočice s 1,5 ml otapala

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Jedanput tjedno  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Potkožna primjena

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti  
Primijeniti odmah nakon pripreme suspenzije.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioPartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/849/002 4 bočice praška i 4 bočice otapala

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Somatropin Biopartners 4 mg

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**BOČICA PRAŠKA 4 MG**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Somatropin Biopartners 4 mg prašak za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem  
somatropin  
s.c.  
za odrasle

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serija

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

4 mg (12 IU)

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA SOMATROPIN BIOPARTNERS 7 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Somatropin Biopartners 7 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem  
somatropin  
za odrasle

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna bočica praška sadrži: 7 mg somatropina (21 IU). Nakon pripreme, 0,7 ml suspenzije sadrži 7 mg (10 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Prašak: natrijev hijaluronat, fosfolipidi jaja, natrijev dihidrogenfosfat bezvodni, natrijev hidrogenfosfat bezvodni.  
Otapalo: trigliceridi srednje duljine lanca.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem  
4 bočice s 7 mg praška  
4 bočice s 1,5 ml otapala

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Jedanput tjedno  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Potkožna primjena

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti  
Primijeniti odmah nakon pripreme suspenzije.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioPartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU//1/13/849/003 4 bočice praška i 4 bočice otapala

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Somatropin Biopartners 7 mg

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**BOČICA PRAŠKA 7 MG**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Somatropin Biopartners 7 mg prašak za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem  
somatropin  
s.c.  
za odrasle

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

7 mg (21 IU)

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****TEKST NA KUTIJI SOMATROPIN BIOPARTNERS 10 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Somatropin Biopartners 10 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem somatropin

Za djecu i adolescente (u dobi od 2 do 18 godina)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna bočica praška sadrži: 10 mg somatropina(30 IU). Nakon pripreme, 0,5 ml suspenzije sadrži 10 mg (20 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Prašak: natrijev hijaluronat, fosfolipidi jaja, natrijev dihidrogenfosfat bezvodni, natrijev hidrogenfosfat bezvodni.

Otapalo: trigliceridi srednje duljine lanca.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

1 bočica s 10 mg praška

1 bočica s 1,5 ml otapala

4 bočice s 10 mg praška

4 bočice s 1,5 ml otapala

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Jedanput tjedno

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Potkožna primjena

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Primijeniti odmah nakon pripreme suspenzije.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioPartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/849/004 1 bočica praška i 1 bočica otapala  
EU//1/13/849/005 4 bočice praška i 4 bočice otapala

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Somatropin Biopartners 10 mg

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**BOČICA PRAŠKA 10 MG**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Somatropin Biopartners 10 mg prašak za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem  
somatropin  
s.c.  
Za djecu i adolescente (u dobi od 2 do 18 godina)

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

10 mg (30 IU)

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****TEKST NA KUTIJI SOMATROPIN BIOPARTNERS 20 MG****1. NAZIV LIJEKA**

Somatropin Biopartners 20 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem somatropin

Za djecu i adolescente (u dobi od 2 do 18 godina)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Jedna bočica praška sadrži 20 mg somatropina (60 IU). Nakon pripreme, 1 ml suspenzije sadrži 20 mg (20 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Prašak: natrijev hijaluronat, fosfolipidi jaja, natrijev dihidrogenfosfat bezvodni, natrijev hidrogenfosfat bezvodni.

Otapalo: trigliceridi srednje duljine lanca.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

20 mg praška u bočici i 1,5 ml otapala u bočici

1 bočica s 20 mg praška

1 bočica s 1,5 ml otapala

4 bočice s 20 mg praška

4 bočice s 1,5 ml otapala

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Jedanput tjedno

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Potkožna primjena

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

Primijeniti odmah nakon pripreme suspenzije.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioPartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/849/006 1 bočica praška i 1 bočica otapala  
EU/1/13/849/007 4 bočice praška i 4 bočice otapala

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Somatropin Biopartners 20 mg

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**BOČICA PRAŠKA 20 MG**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Somatropin Biopartners 20 mg prašak za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem  
somatropin  
s.c.  
Za djecu i adolescente (u dobi od 2 do 18 godina)

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Serija

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

20 mg (60 IU)

**6. DRUGO**

|                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE</b><br><b>BOČICA OTAPALA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------------------------|

Otapalo za Somatropin Biopartners

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA</b> |
|---------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>3. ROK VALJANOSTI</b> |
|--------------------------|

Rok valjanosti

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BROJ SERIJE</b> |
|-----------------------|

Serijski broj

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA</b> |
|------------------------------------------------------------------|

1,5 ml triglicerida srednje duljine lanca

|                 |
|-----------------|
| <b>6. DRUGO</b> |
|-----------------|

Lijek koji više nije odobren

## **B. UPUTA O LIJEKU**

Lijek koji više nije odobren

## Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

**Somatropin Biopartners 2 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem**

**Somatropin Biopartners 4 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem**

**Somatropin Biopartners 7 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem**

**Za odrasle**

somatropin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Somatropin Biopartners i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Somatropin Biopartners
3. Kako primjenjivati Somatropin Biopartners
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Somatropin Biopartners
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Somatropin Biopartners i za što se koristi**

Somatropin Biopartners sadrži ljudski hormon rasta, koji se još zove somatropin. Hormon rasta regulira rast i razvoj stanica.

Ovaj lijek primjenjuje se za liječenje odraslih s nedostatkom (deficijencijom) hormona rasta koji

- već imaju nedostatak hormona rasta od djetinjstva ili
- nemaju dovoljno hormona rasta u odrasloj dobi.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Somatropin Biopartners**

##### **Nemojte primjenjivati Somatropin Biopartners**

- ako ste alergični na somatropin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako imate rak;

Obavijestite svog liječnika ako imate aktivni tumor (rak). Tumori moraju biti inaktivni i terapija raka mora biti završena prije nego što počnete liječenje hormonom rasta. Vaš liječnik će zaustaviti liječenje ovim lijekom ako postoji dokaz rasta tumora;

- ako ste bolesni zbog ozbiljne operacije na srcu ili želucu;
- ako se liječite od više od jedne ozljede nakon ozbiljne nezgode;
- ako iznenada razvijete ozbiljne tegobe s disanjem.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Somatropin Biopartners ako:

- ste odrasla osoba koja se liječila hormonom rasta tijekom djetinjstva:  
Liječnik će Vas ponovno pregledati na nedostatak hormona rasta prije ponovnog početka/nastavka liječenja;
- imate nasljednu bolest koja se zove Prader-Willijev sindrom:  
Ne smijete se liječiti ovim lijekom osim ako nemate i nedostatak hormona rasta;
- ako ste imali tumor:  
Liječnik će Vas često pregledavati kako bi osigurao da se tumor nije vratio;
- imate simptome poput teške i ponavljajuće glavobolje, promjena vida, mučnine i/ili povraćanja, koji mogu biti posljedica povišenja tlaka u glavi tijekom liječenja hormonom rasta;
- bolujete od organskog nedostatka hormona rasta (nedostatak hormona rasta zbog oštećenja hipofize ili dijela mozga koji se zove hipotalamus) ili smanjenog izlučivanja hormona hipofize:  
Liječnik će Vam provjeriti razine hormona nadbubrežne žlijezde (glukokortikoida), koji mogu zahtijevati prilagodbu prije nego što počne terapija hormonom rasta.

Praćenje tijekom liječenja

- Liječnik Vam može provjeriti razinu šećera u mokraći i krvi budući da ovaj lijek može na to utjecati.
- Morate redovito raditi pretrage funkcije štitne žlijezde, jer ovaj lijek može utjecati na količinu hormona štitne žlijezde u krvi.  
Ako štitna žlijezda ne radi ispravno, ovaj lijek možda neće djelovati onako kako bi trebao.

### **Djeca i adolescenti**

Za liječenje djece i adolescenata u dobi od 2 do 18 godina moraju se koristiti bočice s 10 mg i 20 mg somatotropina.

### **Drugi lijekovi i Somatropin Biopartners**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete ili ste nedavno primjenjivali ili planirate primijeniti bilo koje druge lijekove.

Osobito obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje od sljedećih lijekova. Liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu Somatotropina Biopartners ili drugog lijeka:

- kortikosteroidi, kao što je kortizon ili prednizolon: lijekovi za smanjenje upale ili aktivnosti imunološkog sustava, za sprječavanje odbacivanja presađenog organa ili za liječenje astme
- tiroksin: lijek za liječenje smanjene funkcije štitne žlijezde
- inzulin: lijek za snižavanje razine šećera u krvi  
Liječnik će Vas pažljivo nadzirati tijekom liječenja, jer učinak inzulina može biti smanjen.
- estrogen koji se uzima kroz usta ili drugi spolni hormoni
- lijekovi za liječenje epilepsije
- ciklosporin: lijek za potiskivanje djelovanja imunološkog sustava

## **Trudnoća i dojenje**

Ne smijete primjenjivati Somatropin Biopartners ako ste trudni ili pokušavate zatrudnjeti. Ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato prelazi li ovaj lijek u majčino mlijeko. Ako dojite, smijete primjenjivati ovaj lijek samo ako Vam liječnik kaže da je to jasno potrebno.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Somatropin Biopartners ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **Važne informacije o nekim sastojcima Somatropina Biopartners**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati Somatropin Biopartners**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Ovaj se lijek primjenjuje jedanput tjedno putem injekcije.

Dozu će izračunati Vaš liječnik kako je opisano niže. Pojedinačne doze mogu se razlikovati i Vaš liječnik će Vam uvijek propisati najnižu učinkovitu dozu na temelju Vaših posebnih potreba.

Liječnik Vam treba provjeriti dozu svakih 6 mjeseci.

Preporučena početna doza je 2 mg somatropina ubrizgana jedanput tjedno. Za žene koje uzimaju oralne estrogene, početna doza je obično 3 mg ubrizgana jedanput tjedno.

Vaš se liječnik može odlučiti za nižu početnu dozu. Po potrebi, liječnik će Vam postupno povisivati tu dozu sukladno Vašem odgovoru na liječenje i razinama čimbenika rasta koji se zove IGF-I u krvi. Razine IGF-I u krvi zahtijevaju redovito praćenje, tako da ih se može održavati unutar normalnog raspona za Vašu dob i spol.

Sniženje doze može biti potrebno:

- u bolesnika starijih od 60 godina
- u bolesnika koji razviju dugotrajni otok tkiva prouzročen zadržavanjem tekućine ili koji razviju abnormalne senzacije kao što su bockanje, trnci i svrbež
- da bi se izbjegao razvoj sindroma karpalnog kanala, gdje dolazi do pritiska na živac koji prolazi kroz zapešće (živac medijanus), što dovodi do utrnulosti i bola u šaci
- nakon primjene lijeka tijekom produljenog vremenskog razdoblja, osobito u muškaraca.

Molimo pročitajte također o potrebnim prilagodbama opisanima u dijelu 2, 'Drugi lijekovi i Somatropin Biopartners'.

## **Način primjene**

Nakon što se prašak jednoliko promiješa s priloženim otapalom, ovaj lijek se ubrizgava pod kožu. To znači da se nakon pripreme suspenzija ubrizgava kratkom iglom u potkožno masno tkivo. Nakon injekcije, hormon rasta polako se oslobađa u Vaše tijelo tijekom razdoblja od približno tjedan dana.

Injekcije uvijek morate davati istog dana u tjednu i u isto doba dana, jer je tako lakše zapamtiti.

Ako sami sebi ubrizgavate ovaj lijek, pokazat će Vam kako da pripremite i date injekciju. Nemojte ubrizgavati ovaj lijek sami sebi ako Vam nisu pokazali kako i ako ne razumijete postupak.

Ubrizgajte ovaj lijek prema uputama liječnika koji će Vam također reći koju dozu da primijenite i kako da ubrizgate tu dozu pomoću bočica koje su Vam propisane. Potkožno masno tkivo može se stisnuti na mjestu primjene injekcije kad se ponavlja primjena na isto mjesto. Da biste to izbjegli, uvijek mijenjajte mjesto primjene injekcije. To će koži i području ispod kože dati vremena da se oporavi od jedne injekcije prije nego što se primijeni sljedeća na isto mjesto.

Slučajna injekcija ovog lijeka u mišić umjesto pod kožu može dovesti do prevelikog sniženja šećera u krvi. Ako se to dogodi, obratite se liječniku.

### **Informacije o samoubrizgavanju Somatropina Biopartners**

Pažljivo slijedite upute korak po korak.

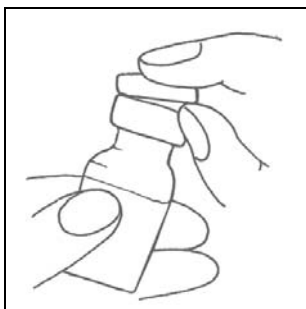
Prikupite sljedeći pribor prije nego što počnete:

- isporučeno u pakiranju
  - Somatropin Biopartners bočica koja sadrži djelatnu tvar
  - Somatropin Biopartners bočica koja sadrži 1,5 ml otapala za suspenziju za injekciju
- nije isporučeno u pakiranju
  - jedna sterilna štrcaljka za injekciju s iglom od 19 Gaugea (19G) ili širom za izvlačenje otapala
  - jedna sterilna štrcaljka za injekciju s iglom od 26 Gaugea (26G) za injekciju
  - vatica natopljena alkoholom
  - suha gaza ili vatica
  - samoljepivi flaster
  - kutija za odlaganje uporabljenih štrcaljki i igala

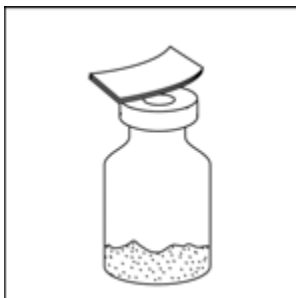
### **Priprema suspenzije**

1. Izvadite kutiju iz hladnjaka. Temeljito operite ruke sapunom i vodom i obrišite ih čistim ručnikom prije pripreme injekcije. To pomaže u sprječavanju infekcije.
2. Zagrijte bočicu s otapalom na sobnu temperaturu tako što ćete je nježno trljati između dlanova. Kucnite po bočici s praškom i protresite je kako biste provjerili da se prašak slobodno miče.

3. Uklonite zaštitne poklopce s vrha obje bočice kako je prikazano na slici 3a. Očistite gumeni čep na obje bočice vaticom natopljenom alkoholom (slika 3b).



slika  
3a

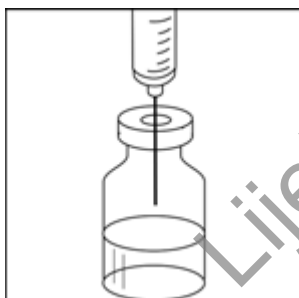


slika  
3b

4. Uporabite graduiranu štrcaljku od 1 ml s iglom od 19G ili širom za izvlačenje otapala iz bočice. Uklonite štitnik za iglu i napunite štrcaljku volumenom zraka koji je jednak potrebnom volumenu otapala za injekciju, što će olakšati izvlačenje otapala.

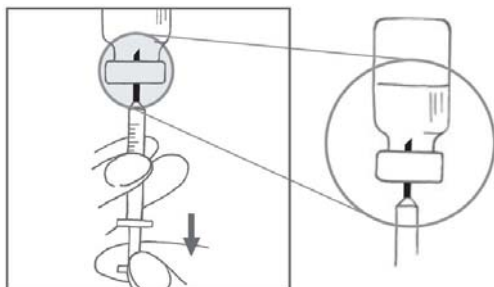
- 0,4 ml u graduiranoj štrcaljki od 1 ml za Somatropin Biopartners 2 mg
- 0,6 ml u graduiranoj štrcaljki od 1 ml za Somatropin Biopartners 4 mg
- 0,9 ml u graduiranoj štrcaljki od 1 ml za Somatropin Biopartners 7 mg

Uvedite iglu kroz sredinu gumenog čepa na bočici s otapalom i ubrizgajte sav zrak u bočicu.



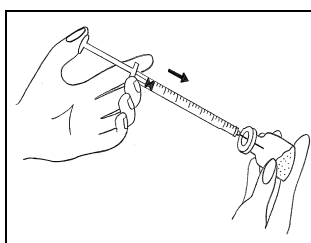
slika 4

5. Okrenite bočicu s uvedenom štrcaljkom naopako i postavite vršak igle u otapalo kako je prikazano na slici 5. Polako izvucite potrebni volumen otapala. Da biste uklonili eventualne mjehuriće, nježno kucnite po štrcaljki. Nježnim pritiskom potisnite klip prema gore, sve dok svi mjehurići ne budu uklonjeni iz štrcaljke i igle. Nastavite puniti štrcaljku ispravnim volumenom otapala za injekciju, kako je opisano u tekstu iznad slike 4. Izvucite iglu štrcaljke iz bočice. Nemojte uporabiti preostalo otapalo za drugu pripremu!



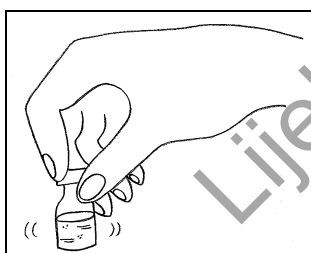
slika 5

6. Ubrizgajte cijeli sadržaj štrcaljke u bočicu s praškom, držeći štrcaljku uz stijenku bočice. Izvucite štrcaljku i bacite je.



slika 6

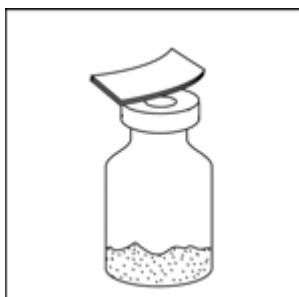
7. Kružnim pokretima žustro vrtite sadržaj bočice sve dok se sav sadržaj potpuno ne pomiješa i pritom nemojte dodirivati gumeni vrh prstima. Za to je obično potrebno približno 60 sekundi, ali može trebati i do 90 sekundi. S mućkanjem treba prestati kad suspenzija izgledom postane jednolična, bijela i sav prašak s dna bude raspršen. Primijenite odmah, jer se suspenzija može slegnuti ako se ostavi da stoji. Nemojte primjenjivati ovaj lijek ako primijetite da se ne može ispravno promiješati.



slika 7

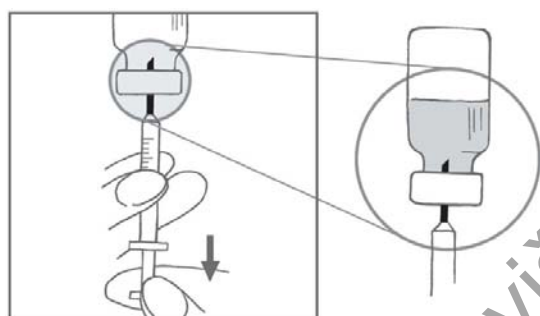
### Izvlačenje suspenzije

8. Ponovno očistite gumeni čep novom vaticom natopljenom alkoholom. Uzmite novu štrcaljku s iglom od 26G. Uklonite štitnik za iglu. Uvedite iglu ravno kroz sredinu gumenog čepa na bočici u suspenziju.



slika 8

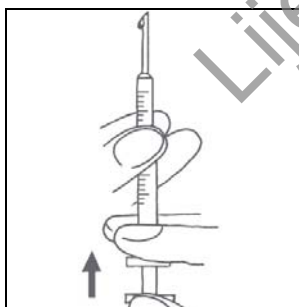
9. Okrenite bočicu s uvedenom štrcaljkom naopako i postavite vršak igle u suspenziju kako je prikazano na slici 9. Polako izvucite suspenziju. Budući da je to gusta mješavina, štrcaljka će se možda sporo puniti. Ako se prestane puniti ili se pojave mjehurići, nježno kucnite prstima po štrcaljki. Primijenite lagani pritisak na klip kako biste uklonili mjehuriće. Zatim nastavite s punjenjem štrcaljke ispravnim volumenom suspenzije kako je savjetovao liječnik. Izvucite štrcaljku iz bočice.



slika 9

### Ubrizgavanje suspenzije

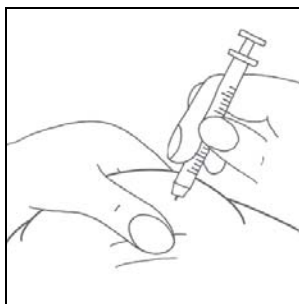
10. Nježno kucnite po štrcaljki da biste uklonili mjehuriće zraka. Držite štrcaljku uspravno. Nježno potisnite klip sve dok se na vršku igle ne pojavi kapljica suspenzije.



slika  
10

11. Očistite mjesto za injekciju pomoću nove vatiće natopljene alkoholom. Nemojte dodirivati iglu niti dopustiti da dođe u dodir s nekom površinom prije injekcije.

12. Nježno uhvatite nabor očišćene kože prstima. Držite nabor kože između palca i kažiprsta tijekom cijelog davanja injekcije. Prstima čvrsto uhvatite štrcaljku. Uvedite iglu cijelom duljinom u nabor kože pod pravim kutem (90 stupnjeva) kako je prikazano na slici 12.



slika  
12

13. Ubrizgavajte suspenziju tijekom razdoblja od 5 sekundi nježnim potiskivanjem klipa sve dok se štrcaljka ne isprazni. Polako pustite nabor kože tijekom injekcije. Nakon injekcije, pričekajte nekoliko sekundi, a zatim brzo izvucite iglu dok je klip još uvijek potisnut. Lagano pritisnite mjesto injekcije suhom gazom ili vaticom. Ako se pojavi kapljica krvi, zadržite pritisak nekoliko trenutaka. Mjesto injekcije prekrijte samoljepivim flasterom.

Suspenzija je samo za neposrednu jednokratnu primjenu. Sva preostala suspenzija nakon injekcije mora se baciti.

14. Bacite na siguran način sve uporabljene igle i štrcaljke za injekciju nakon jednokratne primjene.

#### **Ako primijenite više Somatropina Biopartners nego što ste trebali**

Ako primijenite više Somatropina Biopartners nego što ste trebali, morate se obratiti svom liječniku. Ako ste primijenili previše tog lijeka, u početku Vam se može sniziti šećer u krvi na nisku razinu. Nakon toga, može se povisiti i postati previsok. Dugotrajno predoziranje može dovesti do pojačanog rasta ušiju, nosa, usana, jezika i jagodičnih kostiju.

#### **Ako ste zaboravili primijeniti Somatropin Biopartners**

Ovaj se lijek primjenjuje jedanput tjedno. Važno je primijeniti svaku dozu u predviđeno vrijeme. Ako propustite dozu, obratite se svom liječniku koji će Vam pomoći uspostaviti novi raspored doziranja. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### **Ako prestanete primjenjivati Somatropin Biopartners**

Potražite savjet liječnika prije prestanka liječenja. Prekid ili prerani prestanak liječenja ovim lijekom može narušiti uspjeh terapije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Vrlo često zabilježene nuspojave u odraslih (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) bile su otok tkiva zbog zadržavanja tekućine, blago povišenje šećera u krvi i glavobolja. Nuspojave su općenito bile prolazne i blage do umjerene.

Razvoj novih tumora ili ponovna pojava prethodno postojećih tumora zabilježena je tijekom liječenja hormonima rasta. Nije poznato koliko često se to događa, ali ako sumnjate da bi to mogao biti slučaj, obratite se svom liječniku jer je možda potrebno zaustaviti liječenje.

Nuspojave mogu nastati sljedećom učestalošću:

Često, mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- infekcija virusom koji se zove Herpes simplex
- kožni fibromi (oblik bezopasne izrasline na koži)
- umor
- slabost, loše osjećanje
- otok lica
- žeđ
- bol, bol u prsištu, bol na mjestu injekcije
- bol u leđima, rukama, nogama, ramenima, kostima, zglobovima
- nesanica
- smanjen osjet, utrnulost i trnci u prstima i dlanovima zbog pritisnutog živca u zapešću (sindrom karpalnog kanala)
- omaglica, pospanost
- mišićna ili koštana ukočenost, slabost mišića, mišićni bol, osjećaj težine
- upala tetiva, otok zglobova, upala zglobova
- crvenilo očiju, oslabljen vid, vrtoglavica (osjećaj omaglice ili vrtinje)
- ubrzan ili nepravilan rad srca
- povišen krvni tlak
- krvarenje iz nosa
- mučnina
- povišena razina bilirubina, tvari koju proizvodi jetra
- upala žučnog mjehura
- akne, pojačano znojenje, kožni osip
- alergijska kožna reakcija, kao što je crvenilo, nadražnost, svrbež
- krv u mokraći
- bol u bradavicama
- smanjena funkcija nadbubrežne žlijezde (koja se može očitovati kao umor)
- smanjena funkcija štitne žlijezde
- povišene razine masnoća u krvi
- povećanje tjelesne težine
- razvoj tvari (protutijela) u krvi koje se vežu na hormon rasta
- promjene u rezultatima krvnih pretraga kao što je promjena broja bijelih krvnih stanica ili povišene razine inzulina, šećera, natrija ili određenih masnih tvari u krvi
- promjene u rezultatima jetrenih pretraga
- vrsta dobroćudnog tumora mozga koji se zove kraniofaringeom

Manje često, mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- povećanje dojki kod muškaraca

Rijetko, mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- simptomi povišenog krvnog tlaka u lubanji kao što su jake i ponavljajuće glavobolje, promjene vida, mučnina i/ili povraćanje

Nepoznato, učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- smanjeni odgovor na inzulin (inzulinska rezistencija)

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Somatropin Biopartners

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

### Uvjeti čuvanja neotvorenog lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C). Ne zamrzavati.

### Rok valjanosti nakon pripreme suspenzije s otapalom

Nakon pripreme, lijek se mora odmah primijeniti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Somatropin Biopartners sadrži

Djelatna tvar je somatropin.

- **Somatropin Biopartners 2 mg:** Jedna bočica praška sadrži 2 mg somatropina, što odgovara 6 IU. Nakon pripreme, 0,2 ml suspenzije sadrži 2 mg somatropina (10 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 4 mg:** Jedna bočica praška sadrži 4 mg somatropina, što odgovara 12 IU. Nakon pripreme, 0,4 ml suspenzije sadrži 4 mg somatropina (10 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 7 mg:** Jedna bočica praška sadrži 7 mg somatropina, što odgovara 21 IU. Nakon pripreme, 0,7 ml suspenzije sadrži 7 mg somatropina (10 mg/ml).

Drugi sastojci su natrijev hijaluronat, fosfolipidi jaja, natrijev dihidrogenfosfat bezvodni i natrijev hidrogenfosfat bezvodni.

### Kako Somatropin Biopartners izgleda i sadržaj pakiranja

Somatropin Biopartners je prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem. Prašak je bijeli do gotovo bijeli, a otapalo je bistra tekućina.

- **Somatropin Biopartners 2 mg:** 2 mg (6 IU) somatropina u prašku u staklenoj bočici zatvorenoj gumenim čepom (butil) i žutim „flip-off“ poklopcem (aluminij i plastika) i 1,5 ml otapala (trigliceridi srednje duljine lanca) u staklenoj bočici s gumenim (butilnim) čepom. Veličina pakiranja od 4 bočice s praškom i 4 bočice s otapalom.
- **Somatropin Biopartners 4 mg:** 4 mg (12 IU) somatropina u prašku u staklenoj bočici zatvorenoj gumenim čepom (butil) i ružičastim „flip-off“ poklopcem (aluminij i plastika) i 1,5 ml otapala (trigliceridi srednje duljine lanca) u staklenoj bočici s gumenim (butilnim) čepom. Veličina pakiranja od 4 bočice s praškom i 4 bočice s otapalom.
- **Somatropin Biopartners 7 mg:** 7 mg (21 IU) somatropina u prašku u staklenoj bočici zatvorenoj gumenim čepom (butil) i svijetloplavim „flip-off“ poklopcem (aluminij i plastika) i 1,5 ml otapala (trigliceridi srednje duljine lanca) u staklenoj bočici s gumenim (butilnim) čepom. Veličina pakiranja od 4 bočice s praškom i 4 bočice s otapalom.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

BioPartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Njemačka  
Tel: +49 (0)7121 948 7756  
Fax: +49 (0)7121 346 255  
E-mail: [info@biopartners.de](mailto:info@biopartners.de)

**Proizvođač**

BIOTON S.A.  
Macierzysz, 12, Poznanska, Str.  
05-850 Ozarów Mazowiecki  
Poljska

**Uputa je zadnji puta odobrena u**

**Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

## Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

### **Somatropin Biopartners 10 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem**

### **Somatropin Biopartners 20 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem**

#### **Za djecu i adolescente u dobi od 2 do 18 godina**

somatropin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Somatropin Biopartners i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Somatropin Biopartners
3. Kako primjenjivati Somatropin Biopartners
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Somatropin Biopartners
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Somatropin Biopartners i za što se koristi**

Somatropin Biopartners sadrži ljudski hormon rasta, koji se još zove somatropin. Hormon rasta regulira rast i razvoj stanica. Kad potiče rast stanica u dugim kostima nogu i kralježnice, uzrokuje povećanje tjelesne visine.

Ovaj lijek primjenjuje se za liječenje izostanka normalnog rasta (zastoja u rastu) djece i adolescenata u dobi od 2 do 18 godina s nedostatnim izlučivanjem hormona rasta.

Indiciran je u djece i adolescenata za dugotrajnu primjenu.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Somatropin Biopartners**

##### **Nemojte primjenjivati Somatropin Biopartners**

- ako ste alergični na somatropin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako imate rak;

- Obavijestite svog liječnika ako imate aktivni tumor (rak). Tumori moraju biti inaktivni i terapija raka mora biti završena prije nego što počnete liječenje hormonom rasta. Vaš liječnik će zaustaviti liječenje ovim lijekom ako postoji dokaz rasta tumora;
- ako ste dijete koje je već prestalo rasti;
- ako ste bolesni zbog ozbiljne operacije na srcu ili želucu;
- ako se liječite od više od jedne ozljede nakon ozbiljne nezgode;
- ako iznenada razvijete ozbiljne tegobe s disanjem.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Somatropin Biopartners ako:

- imate nasljednu bolest koja se zove Prader-Willijev sindrom:  
Ne smijete se liječiti ovim lijekom osim ako nemate i nedostatak hormona rasta;
- ako ste imali tumor:  
Liječnik će Vas često pregledavati kako bi osigurao da se tumor nije vratio;
- imate simptome poput teške i ponavljajuće glavobolje, promjene vida, mučnine i/ili povraćanja, koji mogu biti posljedica povišenja tlaka u glavi tijekom liječenja hormonom rasta;
- bolujete od organskog nedostatka hormona rasta (nedostatak hormona rasta zbog oštećenja hipofize ili dijela mozga koji se zove hipotalamus) ili smanjenog izlučivanja hormona hipofize:  
Liječnik će Vam provjeriti razine hormona nadbubrežne žlijezde (glukokortikoida), koji mogu zahtijevati prilagodbu prije nego što počne terapija hormonom rasta

### **Praćenje tijekom liječenja**

- Liječnik Vam može provjeriti razinu šećera u mokraći i krvi budući da ovaj lijek može na to utjecati.
- Morate redovito raditi pretrage funkcije štitne žlijezde, jer ovaj lijek može utjecati na količinu hormona štitne žlijezde u krvi.  
Ako štitna žlijezda ne radi ispravno, ovaj lijek možda neće djelovati onako kako bi trebao.
- Obavijestite liječnika ako tijekom liječenja počnete šepati.
- Ako ste imali tumor liječnik će Vas pregledati prije i redovito tijekom liječenja. Razlog je taj što će liječnik zaustaviti liječenje u slučaju nastanka tumora.
- Ako imate nenormalno zakrivljenje kralježnice, liječnik će Vas nadzirati zbog pogoršanja ovog stanja.

### **Djeca mlađa od 2 godine**

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u dojenčadi mlađe od 2 godine.

### **Drugi lijekovi i Somatropin Biopartners**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete ili ste nedavno primjenjivali ili planirate primijeniti bilo koje druge lijekove.

Osobito obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje od sljedećih lijekova. Liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu Somatropina Biopartners ili drugog lijeka:

- kortikosteroidi, kao što je kortizon ili prednizolon: lijekovi za smanjenje upale ili aktivnosti imunološkog sustava, za sprječavanje odbacivanja presađenog organa ili za liječenje astme
- tiroksin: lijek za liječenje smanjene funkcije štitne žlijezde
- inzulin: lijek za snižavanje razine šećera u krvi  
Liječnik će Vas pažljivo nadzirati tijekom liječenja, jer učinak inzulina može biti smanjen.
- estrogen koji se uzima kroz usta ili drugi spolni hormoni
- lijekovi za liječenje epilepsije
- ciklosporin: lijek za potiskivanje djelovanja imunološkog sustava

## **Trudnoća i dojenje**

Ne smijete primjenjivati Somatropin Biopartners ako ste trudni ili pokušavate zatrudnjeti. Ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato prelazi li ovaj lijek u majčino mlijeko. Ako dojite, smijete primjenjivati ovaj lijek samo ako Vam liječnik kaže da je to jasno potrebno.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Somatropin Biopartners ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **Važne informacije o nekim sastojcima Somatropina Biopartners**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati Somatropin Biopartners**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Ovaj se lijek primjenjuje jedanput tjedno putem injekcije.

Dozu će izračunati Vaš liječnik kako je opisano niže. Pojedinačne doze mogu se razlikovati i Vaš liječnik će Vam uvijek propisati najnižu učinkovitu dozu na temelju Vaših posebnih potreba.

Liječnik Vam treba provjeriti dozu svakih 6 mjeseci.

Preporučena doza je 0,5 mg somatropina po kilogramu tjelesne težine ubrizgana jedanput tjedno.

Tjedna doza od 0,5 mg somatropina po kilogramu tjelesne težine ne smije se prekoračiti zbog ograničenog iskustva s višim dozama u djece.

Somatropin Biopartners 10 mg dovoljan je za primjenu u djece tjelesne težine do 20 kg. Somatropin Biopartners 20 mg dovoljan je za primjenu u djece tjelesne težine do 40 kg. Ako ste teži od 40 kg, moraju se uporabiti dvije bočice.

Najveći volumen injekcije po mjestu injekcije ne smije biti veći od 1 ml. Stoga, ako imate tjelesnu težinu veću od 40 kg ukupni volumen injekcije mora se jednoliko razdijeliti na dva mjesta injekcije, jer je potrebno više od 1 ml suspenzije.

Molimo pročitajte također o potrebnim prilagodbama opisanima u dijelu 2, 'Drugi lijekovi i Somatropin Biopartners'.

## **Način primjene**

Nakon što se prašak jednoliko promiješa s priloženim otapalom, ovaj lijek se ubrizgava pod kožu. To znači da se nakon pripreme suspenzija ubrizgava kratkom iglom u potkožno masno tkivo. Nakon injekcije, hormon rasta polako se oslobađa u Vaše tijelo tijekom razdoblja od približno tjedan dana.

Injekcije uvijek morate davati istog dana u tjednu i u isto doba dana, jer je tako lakše zapamtiti.

Ako sami sebi ubrizgavate ovaj lijek, pokazat će Vam kako da pripremite i date injekciju. Nemojte ubrizgavati ovaj lijek sami sebi ako Vam nisu pokazali kako i ako ne razumijete postupak.

Ubrizgajte ovaj lijek prema uputama liječnika koji će Vam također reći koju dozu da primijenite i kako da ubrizgate tu dozu pomoću bočica koje su Vam propisane. Potkožno masno tkivo može se stisnuti na mjestu primjene injekcije kad se ponavlja primjena na isto mjesto. Da biste to izbjegli, uvijek mijenjajte mjesto primjene injekcije. To će koži i području ispod kože dati vremena da se oporavi od jedne injekcije prije nego što se primijeni sljedeća na isto mjesto.

Slučajna injekcija ovog lijeka u mišić umjesto pod kožu može dovesti do prevelikog sniženja šećera u krvi. Ako se to dogodi, obratite se liječniku.

### Informacije o samoubrizgavanju Somatropina Biopartners

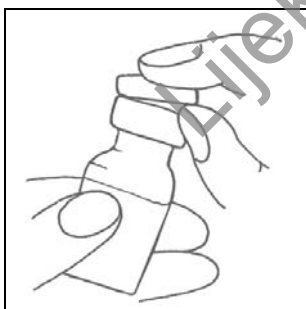
Pažljivo slijedite upute korak po korak.

Prikupite sljedeći pribor prije nego što počnete:

- isporučeno u pakiranju
  - Somatropin Biopartners bočica koja sadrži djelatnu tvar
  - Somatropin Biopartners bočica koja sadrži 1,5 ml otapala za suspenziju za injekciju
- nije isporučeno u pakiranju
  - jedna sterilna štrcaljka za injekciju s iglom od 19 Gaugea (19G) ili širom za izvlačenje otapala
  - jedna sterilna štrcaljka za injekciju s iglom od 26 Gaugea (26G) za injekciju
  - vatica natopljena alkoholom
  - suha gaza ili vatica
  - samoljepivi flaster
  - kutija za odlaganje uporabljenih štrcaljki i igala

### Priprema suspenzije

1. Izvadite kutiju iz hladnjaka. Temeljito operite ruke sapunom i vodom i obrišite ih čistim ručnikom prije pripreme injekcije. To pomaže u sprječavanju infekcije.
2. Zagrijte bočicu s otapalom na sobnu temperaturu tako što ćete je nježno trljati između dlanova. Kucnite po bočici s praškom i protresite je kako biste provjerili da se prašak slobodno miče.
3. Uklonite zaštitne poklopce s vrha obje bočice kako je prikazano na slici 3a. Očistite gumeni čep na obje bočice vaticom natopljenom alkoholom (slika 3b).



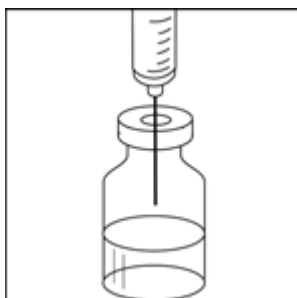
slika  
3a



slika  
3b

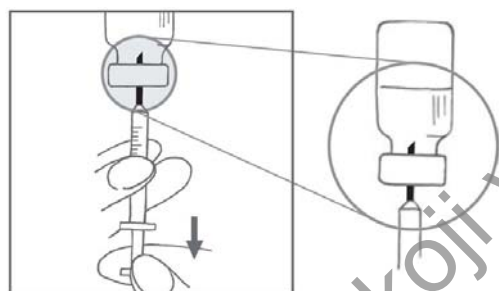
4. Uporabite graduiranu štrcaljku od 1 ml ili 2 ml s iglom od 19G ili širom za izvlačenje otapala iz bočice. Uklonite štitnik za iglu i napunite štrcaljku volumenom zraka koji je jednak potrebnom volumenu otapala za injekciju, što će olakšati izvlačenje otapala:
- 0,7 ml u graduiranoj štrcaljki od 1 ml za Somatropin Biopartners 10 mg
  - 1,2 ml u graduiranoj štrcaljki od 2 ml za Somatropin Biopartners 20 mg

Uvedite iglu kroz sredinu gumenog čepa na bočici s otapalom i ubrizgajte sav zrak u bočicu.



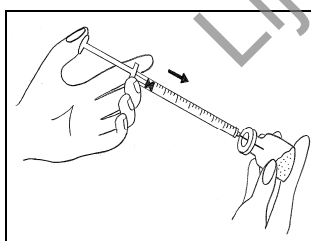
slika 4

5. Okrenite bočicu s uvedenom štrcaljkom naopako i postavite vršak igle u otapalo kako je prikazano na slici 5. Polako izvucite potrebni volumen otapala. Da biste uklonili eventualne mjehuriće, nježno kucnite po štrcaljki. Nježnim pritiskom potisnite klip prema gore, sve dok svi mjehurići ne budu uklonjeni iz štrcaljke i igle. Nastavite puniti štrcaljku ispravnim volumenom otapala za injekciju, kako je opisano u tekstu iznad slike 4. Izvucite iglu štrcaljke iz bočice. Nemojte uporabiti preostalo otapalo za drugu pripremu!



slika 5

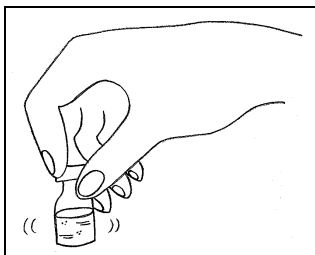
6. Ubrižgajte cijeli sadržaj štrcaljke u bočicu s praškom, držeći štrcaljku uz stijenku bočice. Izvucite štrcaljku i bacite je.



slika 6

7. Kružnim pokretima žustro vrtite sadržaj bočice sve dok se sav sadržaj potpuno ne pomiješa i pritom nemojte dodirivati gumeni vrh prstima. Za to je obično potrebno približno 60 sekundi, ali može trebati i do 90 sekundi. S mućkanjem treba prestati kad suspenzija izgledom postane jednolična, bijela i sav prašak s dna bude raspršen. Primijenite odmah, jer se suspenzija može slegnuti ako se ostavi da stoji.

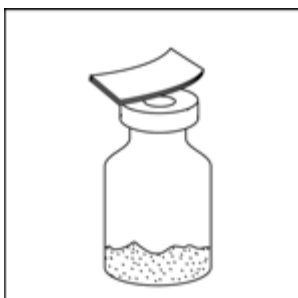
Nemojte primjenjivati ovaj lijek ako primijetite da se ne može ispravno promiješati.



slika 7

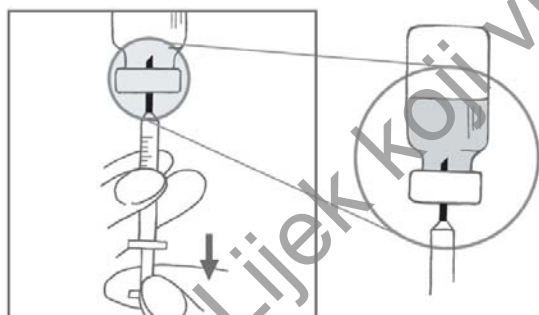
### Izvlačenje suspenzije

8. Ponovno očistite gumeni čep novom vaticom natopljenom alkoholom. Uzmite novu štrcaljku s iglom od 26G. Uklonite štitnik za iglu. Uvedite iglu ravno kroz sredinu gumenog čepa na bočici u suspenziju.



slika 8

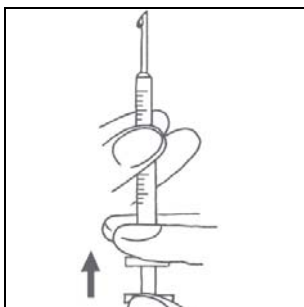
9. Okrenite bočicu s uvedenom štrcaljkom naopako i postavite vršak igle u suspenziju kako je prikazano na slici 9. Polako izvucite suspenziju. Budući da je to gusta mješavina, štrcaljka će se možda sporo puniti. Ako se prestane puniti ili se pojave mjehurići, nježno kucnite prstima po štrcaljki. Primijenite lagani pritisak na klip kako biste uklonili mjehuriće. Zatim nastavite s punjenjem štrcaljke ispravnim volumenom suspenzije kako je savjetovao liječnik. Izvucite štrcaljku iz bočice.



slika 9

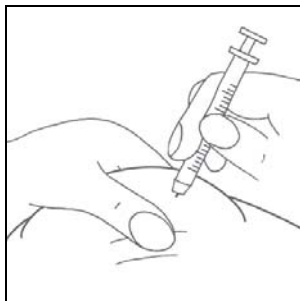
### Ubrizgavanje suspenzije

10. Nježno kucnite po štrcaljki da biste uklonili mjehuriće zraka. Držite štrcaljku uspravno. Nježno potisnite klip sve dok se na vršku igle ne pojavi kapljica suspenzije.



slika  
10

11. Očistite mjesto za injekciju pomoću nove vatiće natopljene alkoholom. Nemojte dodirivati iglu niti dopustiti da dođe u dodir s nekom površinom prije injekcije.
12. Nježno uhvatite nabor očišćene kože prstima. Držite nabor kože između palca i kažiprsta tijekom cijelog davanja injekcije. Prstima čvrsto uhvatite štrcaljku. Uvedite iglu cijelom duljinom u nabor kože pod pravim kutem (90 stupnjeva) kako je prikazano na slici 12.



slika  
12

13. Ubrizgavajte suspenziju tijekom razdoblja od 5 sekundi nježnim potiskivanjem klipa sve dok se štrcaljka ne isprazni. Polako pustite nabor kože tijekom injekcije. Nakon injekcije, pričekajte nekoliko sekundi, a zatim brzo izvucite iglu dok je klip još uvijek potisnut. Lagano pritisnite mjesto injekcije suhom gazom ili vaticom. Ako se pojavi kapljica krvi, zadržite pritisak nekoliko trenutaka. Mjesto injekcije prekrijte samoljepivim flasterom.

Suspenzija je samo za neposrednu jednokratnu primjenu. Sva preostala suspenzija nakon injekcije mora se baciti.

14. Bacite na siguran način sve uporabljene igle i štrcaljke za injekciju nakon jednokratne primjene.

#### **Ako primijenite više Somatropina Biopartners nego što ste trebali**

Ako primijenite više Somatropina Biopartners nego što ste trebali, morate se obratiti svom liječniku. Ako ste primijenili previše tog lijeka, u početku Vam se može sniziti šećer u krvi na nisku razinu. Nakon toga, može se povisiti i postati previsok. Dugotrajno predoziranje može dovesti do pojačanog rasta ušiju, nosa, usana, jezika i jagodičnih kostiju.

#### **Ako ste zaboravili primijeniti Somatropin Biopartners**

Ovaj se lijek primjenjuje jedanput tjedno. Važno je primijeniti svaku dozu u predviđeno vrijeme. Ako propustite dozu, obratite se svom liječniku koji će Vam pomoći uspostaviti novi raspored doziranja. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### **Ako prestanete primjenjivati Somatropin Biopartners**

Potražite savjet liječnika prije prestanka liječenja. Prekid ili prerani prestanak liječenja ovim lijekom može narušiti uspjeh terapije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Vrlo često zabilježene nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) bile su otok na mjestu injekcije i razvoj tvari u krvi koje vežu hormon rasta i zovu se protutijela. Nuspojave su općenito bile prolazne i blage do umjerene.

Razvoj novih tumora ili ponovna pojava prethodno postojećih tumora zabilježena je tijekom liječenja hormonima rasta. Nije poznato koliko često se to događa, ali ako sumnjate da bi to mogao biti slučaj, obratite se svom liječniku jer je možda potrebno zaustaviti liječenje.

Nuspojave mogu nastati sljedećom učestalošću:

Često, mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- umor ili povećanje tjelesne težine zbog smanjene aktivnosti štitne žlijezde
- smanjena funkcija nadbubrežne žlijezde (što se može očitovati kao umor)
- blago povišen šećer u krvi
- glavobolja, letarija (nedostatak energije), omaglica
- povraćanje, bol u želucu
- promjena boje kože
- bol u zglobovima, rukama ili nogama
- bol, promjena boje, otok, otvrdnuće, crvenilo ili žarenje na mjestu injekcije
- otok tkiva
- vrućica
- promjene razine određenih hormona u krvi

Rijetko, mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- nenormalni osjet poput bockanja, trnaca i svrbeža
- visoki krvni tlak

Vrlo rijetko, mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- nesanica
- povećanje dojki kod muškaraca

Nepoznato, učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- smanjeni odgovor na inzulin (inzulinska rezistencija)

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Somatropin Biopartners**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza "Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

### **Uvjeti čuvanja neotvorenog lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C-8°C). Ne zamrzavati.

### **Rok valjanosti nakon pripreme suspenzije s otapalom**

Nakon pripreme, lijek se mora odmah primijeniti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Somatropin Biopartners sadrži

Djelatna tvar je somatropin.

- **Somatropin Biopartners 10 mg:** Jedna bočica praška sadrži 10 mg somatropina, što odgovara 30 IU. Nakon pripreme, 0,5 ml suspenzije sadrži 10 mg somatropina (20 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 20 mg:** Jedna bočica praška sadrži 20 mg somatropina, što odgovara 60 IU. Nakon pripreme, 1 ml suspenzije sadrži 20 mg somatropina (20 mg/ml).

Drugi sastojci su natrijev hijaluronat, fosfolipidi jaja, natrijev dihidrogenfosfat bezvodni i natrijev hidrogenfosfat bezvodni.

### Kako Somatropin Biopartners izgleda i sadržaj pakiranja

Somatropin Biopartners je prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem. Prašak je bijeli do gotovo bijeli, a otapalo je bistra tekućina.

- **Somatropin Biopartners 10 mg:** 10 mg (30 IU) somatropina u prašku u staklenoj bočici zatvorenoj gumenim čepom (butil) i svijetlozelenim „flip-off“ poklopcem (aluminij i plastika) i 1,5 ml otapala (trigliceridi srednje duljine lanca) u staklenoj bočici s gumenim (butilnim) čepom.  
Veličine pakiranja od 1 bočice s praškom i 1 bočice s otapalom te 4 bočice s praškom i 4 bočice s otapalom.
- **Somatropin Biopartners 20 mg:** 20 mg (60 IU) somatropina u prašku u staklenoj bočici zatvorenoj gumenim čepom (butil) i zelenim „flip-off“ poklopcem (aluminij i plastika) i 1,5 ml otapala (trigliceridi srednje duljine lanca) u staklenoj bočici s gumenim (butilnim) čepom.  
Veličina pakiranja od 1 bočice s praškom i 1 bočice s otapalom te 4 bočice s praškom i 4 bočice s otapalom.

Na tržištu u Vašoj zemlji ne moraju se nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

BioPartners GmbH  
Kaiserpassage 11  
D-72764 Reutlingen  
Njemačka  
Tel: +49 (0)7121 948 7756  
Fax: +49 (0)7121 346 255  
E-mail: [info@biopartners.de](mailto:info@biopartners.de)

### Proizvođač

BIOTON S.A.  
Macierzysz, 12, Poznanska, Str.  
05-850 Ozarów Mazowiecki  
Poljska

### Uputa je zadnji puta odobrena u

### Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.