

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Somatropin Biopartners 2 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka dostarcza 2 mg somatropiny* (co odpowiada 6 j.m.).

Po rekonstytucji 0,2 ml zawiesiny zawierają 2 mg somatropiny (10 mg/ml).

*wytwarzanej przez *Saccharomyces cerevisiae* z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Biały lub prawie biały proszek. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, oleistym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners jest wskazany w terapii zastępczej endogennym hormonem wzrostu u osób dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu (ang. growth hormone deficiency, GHD) o początku w wieku dziecięcym lub w wieku dorosłym.

Początek w wieku dorosłym: Pacjentów z GHD o początku w wieku dorosłym definiuje się na podstawie stwierdzonej patologii podwzgórzowo-przysadkowej i stwierdzonego niedoboru co najmniej jednego hormonu przysadkowego innego niż prolaktyna. U pacjentów z tym zaburzeniem należy wykonać jeden dynamiczny test diagnostyczny w celu rozpoznania lub wykluczenia GHD. Początek w wieku dziecięcym: U pacjentów z izolowanym GHD o początku w wieku dziecięcym (brak objawów choroby podwzgórzowo-przysadkowej i bez radioterapii czaszki w wywiadzie) po ukończeniu wzrostu należy przeprowadzić dwa testy dynamiczne, z wyjątkiem pacjentów z niskim stężeniem insulinopodobnego czynnika wzrostu-I (ang. insulin-like growth factor-I, IGF-I) (wskaźnik odchylenia standardowego (ang. standard deviation score, SDS) < -2), u których można rozważyć wykonanie tylko jednego testu. Należy ściśle przestrzegać wartości progowej testu dynamicznego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Diagnostykę i leczenie tym produktem leczniczym powinni rozpocząć i monitorować lekarze odpowiednio doświadczeni w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z GHD.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners należy podawać podskórnie w stężeniu 10 mg/ml.

Dawka początkowa

Ogólnie 2 mg raz na tydzień w przypadku wszystkich pacjentów oprócz pacjentek przyjmujących doustne estrogeny, które powinny otrzymywać 3 mg raz na tydzień. U pacjentów starszych lub z nadwagą może być konieczne podawanie niższych dawek.

Płeć	Dawka początkowa
Mężczyźni	2 mg (6 j.m.)
Kobiety (nieprzyjmujące doustnych estrogenów)	2 mg (6 j.m.)
Kobiety (przyjmujące doustne estrogeny)	3 mg (9 j.m.)

Dostosowanie dawki

Początkowo u pacjentów należy dokonywać oceny stężenia IGF-I w odstępach co 3 do 4 tygodni aż do osiągnięcia przez IGF-I zakresu docelowego SDS od -0,5 do +1,5. Próbkę należy pobierać 4 dni po podaniu poprzedniej dawki (dzień 4). Może być konieczne wielokrotne dostosowanie dawki w zależności od odpowiedzi pacjenta na podstawie stężenia IGF-I. Zależnie od stężenia IGF-I należy postępować, jak wskazano poniżej.

SDS IGF-I	Postępowanie w stosunku do poprzedniej dawki	Zmiana dawki w danej chwili
SDS IGF-I poniżej -1	zwiększyć	+1,5 mg (kobiety przyjmujące doustne estrogeny) +1,0 mg (wszyscy inni pacjenci)
SDS IGF-I w zakresie od -1 do +1 przy zwiększeniu SDS o mniej niż 1 od rozpoczęcia leczenia	zwiększyć	+1,5 mg (kobiety przyjmujące doustne estrogeny) +1,0 mg (wszyscy inni pacjenci)
SDS IGF-I w zakresie od -1 do +1 przy zwiększeniu SDS o więcej niż 1 od rozpoczęcia leczenia	utrzymać	Brak
SDS IGF-I w zakresie od +1 do +2	utrzymać lub zmniejszyć w zależności od stanu klinicznego	Brak lub -0,5 mg (wszyscy pacjenci)
SDS IGF-I powyżej +2	zmniejszyć	-0,5 mg (wszyscy pacjenci)

IGF-I = insulinopodobny czynnik wzrostu-I; SDS = wskaźnik odchylenia standardowego

Przeliczenie wymaganej dawki na objętość iniekcji i moc zawartości fiołki

Dawka somatropiny (mg)	Fiołki i rozpuszczalnik potrzebne do przygotowania jednej dawki*	Objętość iniekcji (ml)
1	zawartość jednej fiołki 2 mg odtworzona w 0,4 ml rozpuszczalnika	0,1
1,5		0,15
2		0,2

* Każda fiołka zawiera nadmiar proszku somatropiny, co umożliwia pobranie wymaganej ilości somatropiny po odtworzeniu (patrz punkt 6.6).

Dla innych dawek dostępne są fiołki zawierające 4 lub 7 mg somatropiny.

Należy stosować minimalną skuteczną dawkę. Celem leczenia powinno być stężenie IGF-I w zakresie od -0,5 do +1,5 SDS wartości średniej skorygowanej względem wieku.

W celu osiągnięcia zamierzonego skutku leczenia u mężczyzn może być konieczne podawanie mniejszych dawek hormonu wzrostu niż u kobiet. Doustne przyjmowanie estrogenów skutkuje zwiększeniem wymaganej dawki u kobiet. Z czasem można zaobserwować zwiększenie wrażliwości na hormon wzrostu (wyrażone jako zmiana stężenia IGF-I na dawkę hormonu wzrostu), zwłaszcza mężczyzn. Dlatego co 6 miesięcy należy sprawdzać, czy dawkowanie hormonu wzrostu zostało ustalone na właściwym poziomie.

W przypadkach utrzymującego się obrzęku lub ciężkich parestezji należy zmniejszyć dawkę somatropiny, aby uniknąć wystąpienia zespołu cieśni nadgarstka.

Dawkę można zmniejszać w krokach co 0,5 mg. Jeśli znikną objawy prowadzące do zmniejszenia dawki, w zależności od oceny lekarza dawkę można utrzymywać na zmniejszonym poziomie lub zwiększyć według opisanego powyżej schematu dostosowania dawki. Jeśli po zwiększeniu dawki objawy powrócą, dawkę należy utrzymywać na dotychczasowym niższym poziomie.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby starsze

Doświadczenie w leczeniu somatropiną pacjentów w wieku powyżej 60 lat jest ograniczone. Im starszy pacjent, tym mniejsza może być wymagana dawka.

Zaburzenia czynności nerek/wątroby

Brak dostępnych informacji na temat pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, dlatego nie można udzielić szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Somatropin Biopartners 2 mg u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu terapii długoterminowej zaburzeń wzrostu wynikających z niedostatecznego wydzielania endogennego hormonu wzrostu. W leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat należy stosować produkt leczniczy we fiolkach po 10 mg i 20 mg.

Sposób podawania

Przed dopuszczeniem do wykonywania (np. samemu sobie) wstrzyknięć pacjent lub opiekun powinien przejść szkolenie zapewniające rozumienie procedury podawania leku.

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners podaje się podskórnie raz na tydzień. Wstrzyknięcie należy wykonać natychmiast po odtworzeniu (rekonstytucji) zawiesiny.

Wstrzyknięcie podskórne należy podawać zawsze o tej samej porze dnia, aby ulepszyć stosowanie się pacjenta do przyjmowania leku, a miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać, aby zapobiec lipoatrofii.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nie wolno stosować somatropiny, jeśli stwierdzono aktywność nowotworu. Przed rozpoczęciem leczenia hormonem wzrostu guzy śródczaszkowe muszą być nieaktywne, a terapia przeciwnowotworowa zakończona. W przypadku stwierdzenia (ponownego) wzrostu nowotworu należy przerwać leczenie.

- Nie wolno rozpoczynać leczenia somatropiną u pacjentów z ostrymi chorobami zagrażającymi życiu w wyniku powikłań po operacji na otwartym sercu, po operacjach brzusznych i po urazach wielonarządowych, z ostrą niewydolnością oddechową lub podobnymi chorobami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nowotwory złośliwe

Pacjentów z nowotworami złośliwymi w historii choroby należy zbadać rutynowo w celu wykrycia progresji lub nawrotu choroby.

Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe

W przypadku wystąpienia silnych lub nawracających bólów głowy, zaburzeń widzenia, nudności i (lub) wymiotów zaleca się wykonanie badania dna oka ze zwróceniem uwagi na występowanie tarczy zastoinowej. W razie potwierdzenia tarczy zastoinowej należy brać pod uwagę rozpoznanie łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego i ewentualnie zaprzestać podawania hormonu wzrostu. Obecnie nie ma wystarczających danych, które byłyby pomocne w podejmowaniu decyzji o dalszym sposobie leczenia pacjentów, u których nadciśnienie śródczaszkowe ustąpiło. Jeśli powraca się do podawania hormonu wzrostu, pacjentów należy starannie obserwować, czy nie występują u nich objawy nadciśnienia śródczaszkowego.

Wrażliwość na insulinę

Ponieważ ludzki hormon wzrostu (ang. human growth hormone, hGH) może wywoływać oporność na insulinę i hiperglikemię, pacjentów leczonych tym produktem leczniczym należy monitorować pod kątem objawów nietolerancji glukozy. U pacjentów z cukrzycą może istnieć konieczność zmiany dawkowania leków przeciwcukrzycowych po rozpoczęciu leczenia somatropiną. Pacjentów z cukrzycą, nietolerancją glukozy lub obecnością dodatkowych czynników ryzyka cukrzycy należy ściśle obserwować w trakcie leczenia somatropiną.

Czynność tarczycy

Hormon wzrostu nasila obwodową konwersję T4 do T3, wynikiem tego może być zmniejszenie stężenia T4 z równoczesnym zwiększeniem stężenia T3 w surowicy. Po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu niedoczynność tarczycy może rozwijać się u pacjentów z ośrodkową subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Brak odpowiedniego leczenia niedoczynności tarczycy może uniemożliwić optymalną odpowiedź na somatropinę.

U pacjentów z niedoczynnością przysadki leczonych tyroksyną w ramach terapii zastępczej może wystąpić nadczynność przysadki. Z tego względu u wszystkich pacjentów należy ściśle monitorować czynność tarczycy.

Czynność nadnerczy

U pacjentów z narządowym GHD lub idiopatyczną wielohormonalną niedoczynnością przysadki leczenie hormonem wzrostu może sprzyjać rozwojowi niewydolności nadnerczy i potencjalnie kończących się zgonem przełomów nadnerczowych. Istotne jest zatem, aby ocenić wyjściowe i stresowe dawki glukokortykosteroidów, które ewentualnie należy dostosować po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu.

Dorośli z GHD o początku w dzieciństwie

U młodych dorosłych pacjentów z zamkniętymi strefami wzrostu nasad kości długich, którzy jako dzieci byli poddani leczeniu na GHD, należy ponownie ocenić GHD na podstawie kryteriów dla pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.1), zanim zostanie rozpoczęta terapia zastępcza w dawkach zalecanych dla dorosłych.

Inne środki ostrożności

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany do leczenia pacjentów z zaburzeniami wzrostu z powodu zespołu Pradera-Williego, chyba że mają oni również rozpoznane GHD. Donoszono o przypadkach bezdechu sennego i nagłego zgonu po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu u pacjentów z zespołem Pradera-Williego, u których występował jeden lub kilka z następujących czynników ryzyka: ciężka otyłość, obturacja górnych dróg oddechowych lub bezdech senny w wywiadzie, lub niezidentyfikowane zakażenie układu oddechowego.

Po przypadkowym podaniu domięśniowym może wystąpić hipoglikemia.

Przeciwciała

U niektórych pacjentów mogą powstać przeciwciała przeciwko temu produktowi leczniczemu. Produkt leczniczy Somatropin Biopartners doprowadził do powstania przeciwciał u około 4% dorosłych pacjentów. Aktywność wiązania tych przeciwciał jest niska i nie powiązano żadnych następstw klinicznych z ich powstawaniem.

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nadmierne leczenie glukokortykosteroidami może hamować działania hGH. U pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie glukokortykosteroidami należy starannie dostosować dawkę. Hormon wzrostu nasila obwodową konwersję tyroksyny (T4) do trójiodotyroniny (T3), co może zdemaskować ośrodkową niedoczynność tarczycy. W związku z tym może być potrzebne rozpoczęcie lub dostosowanie terapii zastępczej tyroksyną.

Hormon wzrostu zmniejsza konwersję kortyzonu do kortyzolu i może ujawnić wcześniej nierozpoznaną ośrodkową niedoczynność nadnerczy lub spowodować nieskuteczność małych dawek glukokortykosteroidów podawanych w terapii zastępczej.

U kobiet stosujących doustne estrogeny może być konieczna większa dawka somatropiny, aby osiągnąć cel leczenia, patrz punkt 4.2.

Pacjentów z cukrzycą stosujących insulinę należy uważnie monitorować podczas leczenia somatropiną. Ponieważ hGH może wywoływać oporność na insulinę, może być konieczne dostosowanie dawki insuliny.

Podawanie somatropiny może zwiększyć klirens związków, o których wiadomo, że są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450. Może wzrastać klirens substancji metabolizowanych przez izoenzym 3A4 cytochromu P450 (np. steroidów płciowych, kortykosteroidów, leków przeciwdrgawkowych i cyklosporyny), co prowadzi do obniżenia stężenia tych związków w osoczu. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w okresie ciąży. Bardzo ograniczona liczba danych dotyczących narażenia na działanie innych preparatów zawierających

somatropinę we wczesnym okresie ciąży nie wskazała na niekorzystny wynik ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Podczas prawidłowej ciąży, poziom przysadkowego hormonu wzrostu zmniejsza się znacząco po 20 tygodniach ciąży i zostaje prawie całkowicie zastąpiony przez łożyskowy hormon wzrostu po 30. tygodniu. W związku z tym jest mało prawdopodobne, że dalsze leczenie substytucyjne somatropiną jest konieczne u kobiet z niedoborem hormonu wzrostu w trzecim trymestrze ciąży. Produkt leczniczy Somatropin Biopartners nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Somatropin Biopartners u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy somatropina lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego; tym niemniej wchłanianie nienaruszonych białek z żołądka i jelit niemowlęcia wydaje się być mało prawdopodobne. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tego produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach z zastosowaniem innych preparatów zawierających somatropinę wykazały działania niepożądane, ale dostępne dane niekliniczne są uznawane za niewystarczające do wyciągnięcia ostatecznych wniosków na temat stosowania u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Somatropina nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne objęły około 530 pacjentów leczonych produktem leczniczym Somatropin Biopartners. Gdy wystąpiły działania niepożądane, były one zazwyczaj przemijające, a ich nasilenie było łagodne do umiarkowanego. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Somatropin Biopartners zasadniczo odpowiada znanemu profilowi bezpieczeństwa codziennego zastosowania hormonu wzrostu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z miejscem wstrzyknięcia, obrzęki obwodowe, bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów, parestezje, niedoczynność tarczycy i zmniejszone stężenie wolnej tyroksyny.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas leczenia produktem leczniczym Somatropin Biopartners w 6-miesięcznym kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 151 dorosłych pacjentów z GHD o początku w wieku dorosłym lub w wieku dziecięcym oraz w 6-miesięcznym przedłużeniu badania. Dodatkowe zgłoszenia na podstawie opublikowanych informacji o codziennym zastosowaniu hormonu wzrostu są oznaczone gwiazdkami.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: opryszczka pospolita

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Często: progresja nowotworu (1 przypadek progresji nowotworu u pacjentki z nerwiakowłókniakowatością i radioterapią w wywiadzie), włókniak starczy, czaszkogardlak

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: zmniejszenie lub zwiększenie liczby białych krwinek, zwiększenie stężenia hemoglobiny glikowanej, zmniejszenie stężenia hemoglobiny

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: wytwarzanie przeciwciał przeciwko hormonowi wzrostu

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: niewydolność nadnerczy, zmniejszenie stężenia wolnej tyroksyny, zmniejszenie stężenia wolnej trójiodotyroniny, wzrost stężenia TSH we krwi, niedoczynność tarczycy*

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: łagodna hiperglikemia*

Często: nieprawidłowa glikemia na czczo, hiperlipidemia, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie stężenia sodu we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie lub zmniejszenie stężenia HDL, zwiększenie stężenia LDL

Nieznana: oporność na insulinę*

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Często: parestezje, niedoczulica, zespół cieśni nadgarstka, zawroty głowy, senność

Rzadko: łagodne nadciśnienie śródczaszkowe*

Zaburzenia oka

Często: zapalenie spojówek, zmniejszenie ostrości widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: zawroty głowy

Zaburzenia serca

Często: częstoskurcz, zaburzony/nieregularny rytm serca

Zaburzenia naczyńiowe

Często: nadciśnienie, podwyższone ciśnienie krwi

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: krwawienie z nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: hiperbilirubinemia, zapalenie pęcherzyka żółciowego, nieprawidłowe wyniki badań wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: obrzęk twarzy, trądzik, alergiczne zapalenie skóry, nadmierne pocenie się, pokrzywka, wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból pleców, ból kończyn, ból stawów, ból barku, sztywność mięśniowo-szkieletowa, ból kości, osłabienie mięśni, uczucie ciężkości, zapalenie ścięgien, obrzęk stawów, zapalenie stawów, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni*

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: krwimocz, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: ból brodawek sutkowych

Niezbyt często: ginekomastia*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Obrzęk obwodowy, obrzęk (miejscowy i uogólniony)*

Często: zmęczenie, ból, osłabienie, obrzęk twarzy, obrzęk miejscowy, obrzęk, pragnienie, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała, ból w miejscu wstrzyknięcia

Badania diagnostyczne

Często: zwiększone stężenie fosforu we krwi, zwiększone lub zmniejszone stężenie IGF

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

U niektórych pacjentów mogą powstać przeciwciała przeciwko rhGH. Produkt leczniczy Somatropin Biopartners doprowadził do powstania przeciwciał u około 4% dorosłych pacjentów. Aktywność wiązania tych przeciwciał jest niska i nie powiązano żadnych następstw klinicznych z ich powstawaniem.

W odniesieniu do przeciwciał przeciwko białkom komórek gospodarza, u niektórych pacjentów leczonych tym produktem leczniczym stwierdzono niskie miana przeciwciał przeciwko białkom *S. cerevisiae*, podobne do mian występujących u normalnej populacji nieleczonej. Tworzenie takich przeciwciał o niskiej zdolności wiązania jest klinicznie mało istotne.

Nowotwory złośliwe / guzy

W związku czasowym z leczeniem somatropiną odnotowano przypadki łagodnych i złośliwych nawrotów nowotworowych oraz nowotworów pierwotnych i wtórnych.

Dzieci i młodzież

Z wyjątkiem reakcji w miejscu wstrzyknięcia i tworzenia się przeciwciał wobec rhGH, które zgłaszano częściej u dzieci niż u dorosłych, profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Somatropin Biopartners u dzieci i dorosłych jest podobny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego [w załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie początkowo może prowadzić do hipoglikemii, a następnie wywołać hiperglikemię. Ze względu na cechy przedłużonego uwalniania tego produktu leczniczego można się spodziewać poziomów szczytowych hormonu wzrostu około 15 godzin po wstrzyknięciu, patrz punkt 5.2. Długotrwałe przedawkowanie może spowodować objawy gigantyzmu i (lub) akromegalii odpowiadające znanym skutkom nadmiaru hGH.

Leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Nie ma antidotum na przedawkowanie somatropiny. Po przedawkowaniu zaleca się monitorowanie czynności tarczycy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi, somatropina i agoniści, kod ATC: H01AC01

Somatropina zawarta w tym produkcie leczniczym jest hormonem polipeptydowym syntetyzowanym z rekombinowanego DNA. Składa się z 191 aminokwasów, a jego masa cząsteczkowa wynosi 22 125 daltonów. Sekwencja aminokwasowa substancji czynnej jest identyczna z sekwencją hGH wytwarzanego w przysadce. Zawarta w tym produkcie leczniczym somatropina jest syntetyzowana w komórkach drożdży (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mechanizm działania

Działanie biologiczne somatropiny jest równoważne z działaniem hGH wytwarzanego w przysadce.

Somatropina sprzyja ona syntezie białek komórkowych i retencji azotu. Najbardziej widocznym skutkiem działania somatropiny u dzieci jest pobudzanie płytek wzrostowych kości długich.

Działanie farmakodynamiczne

Somatropina stymuluje metabolizm tłuszczów; zwiększa stężenie w osoczu kwasów tłuszczowych i cholesterolu transportowanego przez lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL), zmniejsza również stężenie cholesterolu całkowitego w osoczu.

Leczenie somatropiną korzystnie wpływa na skład ciała u pacjentów z GHD, przy czym zapasy tłuszczu ulegają zmniejszeniu, a beztłuszczowa masa ciała wzrasta. Leczenie długoterminowe pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu zwiększa gęstość mineralną kości.

Somatropina może wywołać oporność na insulinę. Duże dawki somatropiny mogą niekorzystnie wpływać na tolerancję glukozy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność u osób dorosłych z GHD poddano ocenie w randomizowanym, kontrolowanym placebo, prowadzonym w grupach równoległych, wieloośrodkowym badaniu III fazy z podwójnie ślepą próbą. To kluczowe badanie III fazy obejmowało 151 dorosłych pacjentów z GHD o początku w wieku dorosłym lub w dzieciństwie i było prowadzone przez 6 miesięcy. Po 6 miesiącach leczenia cotygodniowego produktem leczniczym Somatropin Biopartners wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie masy tłuszczu o 1,6 kg w grupie leczonej produktem leczniczym Somatropin Biopartners w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Podobną poprawę zaobserwowano odnośnie drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności, tj. wzrostu beztłuszczowej masy ciała, stężenia IGF-I w surowicy i SDS IGF-I. Efekty były utrzymane przez 6 miesięcy okresu obserwacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wielokrotnym podaniu podskórnym co tydzień średniej dawki wynoszącej 4,4 mg somatropiny o przedłużonym uwalnianiu dorosłym z GHD, wartości C_{max} i T_{max} stężenia ludzkiego hormonu wzrostu (ang. human growth hormone, HGH) w osoczu wyniosły odpowiednio około 4,5 ng/ml i 15 h. Widoczny końcowy okres półtrwania wynosił u dorosłych około 16,8 h, prawdopodobnie odzwierciedlając powolną absorpcję z miejsca wstrzyknięcia.

Po podaniu produktu leczniczego Somatropin Biopartners T_{max} wystąpił później, a okres półtrwania był dłuższy niż przy uprzednim podawaniu raz dziennie bezpośrednich produktów uwalniających tym samym pacjentom, co odzwierciedla wolniejsze i bardziej przedłużone uwalnianie hormonu wzrostu z miejsca wstrzyknięcia produktu leczniczego Somatropin Biopartners.

Dystrybucja

Nie odnotowano akumulacji hGH po wielokrotnym podawaniu tego produktu leczniczego.

Metabolizm/Eliminacja

HGH podlega metabolizmowi w postaci klasycznego katabolizmu białek zarówno w wątrobie, jak i w nerkach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania niekliniczne dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki przeprowadzone na psach i młodych małpach wykazały, że produkt leczniczy Somatropin Biopartners w przedłużony sposób wyzwaliał rekombinowany hGH, zwiększając stężenie IGF-I w surowicy przez dłuższy okres czasu wynoszący do 5-6 dni.

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania na zwierzętach dotyczące tego produktu leczniczego nie są wystarczające, aby w pełni ocenić potencjał toksycznego wpływu na rozród. W badaniach oceniających toksyczny wpływ na rozród, przeprowadzonych z zastosowaniem innych produktów zawierających somatropinę, nie znaleziono dowodów zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych wobec zarodka lub płodu. Podawanie dawek przekraczających dawki terapeutyczne u człowieka wykazało niekorzystny wpływ na funkcje rozrodcze u samców i samic szczurów oraz u samców psów, być może ze względu na zakłócenie regulacji hormonalnej. U królików i małp nie obserwowano działań niepożądanych.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań nad działaniem rakotwórczym produktu leczniczego Somatropin Biopartners. Nie przeprowadzono konkretnych badań dotyczących miejscowej tolerancji u zwierząt po wstrzyknięciu podskórnym, lecz dostępne dane z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały obrzęk i nacieki zapalne w miejscu wstrzyknięcia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

hialuronian sodu

fosfolipidy jaj

sodu diwodorofosforan bezwodny

disodu fosforan bezwodny

Rozpuszczalnik:

trójglicerydy średniołańcuchowe

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po odtworzeniu: Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek: fiolka (szkło typu I) zamknięta gumowym korkiem (butyl) i żółtym zrywanym wieczkiem (aluminium i tworzywo sztuczne).

Rozpuszczalnik: fiolka (szkło typu I) zamknięta gumowym korkiem (butyl) i zrywanym wieczkiem (aluminium i tworzywo sztuczne).

Każda fiolka z proszkiem dostarcza 2 mg somatropiny; każda fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 1,5 ml płynu.

Wielkość opakowania: 4 fiołki proszku i 4 fiołki rozpuszczalnika.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Odtworzenie (rekonstytucja)

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners 2 mg należy odtworzyć w 0,4 ml rozpuszczalnika.

Zawiesina powinna mieć wygląd jednolity i biały.

Fiolka zawiera nadmiar proszku somatropiny, co umożliwia pobranie do maksymalnie 2 mg (0,2 ml zawiesiny) somatropiny po odtworzeniu zawiesiny.

Każda fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użytku.

Odtwarzać i rozcieńczać zawiesinę należy z zachowaniem aseptyki, aby zapewnić jałowość przygotowanej zawiesiny. Ogrzać fiolkę z rozpuszczalnikiem do temperatury pokojowej, a fiolkę z proszkiem opukać i wytrząsnąć, aby zapewnić swobodne poruszanie się proszku. Po zdjęciu

zabezpieczających wieczek z góry obu fiolek oczyścić gumowe korki wacikiem nasączonym alkoholem. Do pobierania płynu z fiolek używać skalowanej strzykawki o pojemności 1 ml z igłą o rozmiarze 19 lub grubszą. Napełnić strzykawkę powietrzem o objętości równej objętości rozpuszczalnika, która ma być wstrzyknięta, i wstrzyknąć powietrze do fiolek z rozpuszczalnikiem w celu ułatwienia pobrania rozpuszczalnika. Obrócić fiolkę do góry dnem wraz z włożoną strzykawką i umieścić końcówkę igły w rozpuszczalniku. Delikatnie postukać w strzykawkę, aby usunąć pęcherzyki powietrza. Delikatnie wciskać tłok aż do usunięcia wszystkich pęcherzyków ze strzykawki i z igły. Napełnić strzykawkę odpowiednią objętością rozpuszczalnika do wstrzykiwań, jak podano powyżej, a następnie wyjąć igłę z fiolek. Nie używać reszty rozpuszczalnika do przygotowania następnego zastrzyku.

Przyciskając igłę do wewnętrznej ściany fiolek, wstrzyknąć całą zawartość strzykawki do fiolek z proszkiem. Bez dotykania zewnętrznej strony gumowego korka energicznie obracać fiolkę aż do zupełnego wymieszania jej zawartości. Zazwyczaj trwa to około 60 sekund, ale może trwać nawet do 90 sekund. Zakończyć obracanie dopiero wtedy, gdy zawiesina ma wygląd jednolicie biały i rozproszył się cały proszek z dna. Po odtworzeniu natychmiast zużyć produkt leczniczy, zanim zawiesina osiadzie. Jeśli zawiesina nie zostanie natychmiast zużyta, przed wstrzyknięciem należy ją ponownie odtworzyć poprzez obracanie fiolek. Pobrać odpowiednią objętość zawiesiny do jałowej strzykawki za pomocą jałowej igły o rozmiarze 26 w następujący sposób: obrócić fiolkę do góry dnem z włożoną strzykawką i umieścić końcówkę igły w zawieszynie, którą należy powoli pobierać. Delikatnie postukać w strzykawkę, aby usunąć pęcherzyki powietrza. Proszek powinien być dokładnie wymieszany z rozpuszczalnikiem bezpośrednio przed podaniem. Trzymać strzykawkę końcówką do góry i delikatnie przycisnąć tłok aż do pojawienia się małej kropli zawiesiny na końcu igły. Oczyścić miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem i wstrzyknąć zawieszinę w ciągu 5 sekund.

Szczegółowe informacje na temat sposobu podawania tego produktu leczniczego przedstawiono w punkcie 3 ulotki dla pacjenta.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/849/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 sierpnia 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Somatropin Biopartners 4 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka dostarcza 4 mg somatropiny* (co odpowiada 12 j.m.).

Po rekonstytucji 0,4 ml zawiesiny zawierają 4 mg somatropiny (10 mg/ml).

*wytwarzanej przez *Saccharomyces cerevisiae* z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Biały lub prawie biały proszek. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, oleistym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners jest wskazany w terapii zastępczej endogennym hormonem wzrostu u osób dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu (ang. growth hormone deficiency, GHD) o początku w wieku dziecięcym lub w wieku dorosłym.

Początek w wieku dorosłym: Pacjentów z GHD o początku w wieku dorosłym definiuje się na podstawie stwierdzonej patologii podwzgórzowo-przysadkowej i stwierdzonego niedoboru co najmniej jednego hormonu przysadkowego innego niż prolaktyna. U pacjentów z tym zaburzeniem należy wykonać jeden dynamiczny test diagnostyczny w celu rozpoznania lub wykluczenia GHD. Początek w wieku dziecięcym: U pacjentów z izolowanym GHD o początku w wieku dziecięcym (brak objawów choroby podwzgórzowo-przysadkowej i bez radioterapii czaszki w wywiadzie) po ukończeniu wzrostu należy przeprowadzić dwa testy dynamiczne, z wyjątkiem pacjentów z niskim stężeniem insulinopodobnego czynnika wzrostu-I (ang. insulin-like growth factor-I, IGF-I) (wskaźnik odchylenia standardowego (ang. standard deviation score, SDS) < -2), u których można rozważyć wykonanie tylko jednego testu. Należy ściśle przestrzegać wartości progowej testu dynamicznego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Diagnostykę i leczenie tym produktem leczniczym powinni rozpocząć i monitorować lekarze odpowiednio doświadczeni w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z GHD.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners należy podawać podskórnie w stężeniu 10 mg/ml.

Dawka początkowa

Ogólnie 2 mg raz na tydzień w przypadku wszystkich pacjentów oprócz pacjentek przyjmujących doustne estrogeny, które powinny otrzymywać 3 mg raz na tydzień. U pacjentów starszych lub z nadwagą może być konieczne podawanie niższych dawek.

Płeć	Dawka początkowa
Mężczyźni	2 mg (6 j.m.)
Kobiety (nieprzyjmujące doustnych estrogenów)	2 mg (6 j.m.)
Kobiety (przyjmujące doustne estrogeny)	3 mg (9 j.m.)

Dostosowanie dawki

Początkowo u pacjentów należy dokonywać oceny stężenia IGF-I w odstępach co 3 do 4 tygodni aż do osiągnięcia przez IGF-I zakresu docelowego SDS od -0,5 do +1,5. Próbkę należy pobierać 4 dni po podaniu poprzedniej dawki (dzień 4). Może być konieczne wielokrotne dostosowanie dawki w zależności od odpowiedzi pacjenta na podstawie stężenia IGF-I. Zależnie od stężenia IGF-I należy postępować, jak wskazano poniżej.

SDS IGF-I	Postępowanie w stosunku do poprzedniej dawki	Zmiana dawki w danej chwili
SDS IGF-I poniżej -1	zwiększyć	+1,5 mg (kobiety przyjmujące doustne estrogeny) +1,0 mg (wszyscy inni pacjenci)
SDS IGF-I w zakresie od -1 do +1 przy zwiększeniu SDS o mniej niż 1 od rozpoczęcia leczenia	zwiększyć	+1,5 mg (kobiety przyjmujące doustne estrogeny) +1,0 mg (wszyscy inni pacjenci)
SDS IGF-I w zakresie od -1 do +1 przy zwiększeniu SDS o więcej niż 1 od rozpoczęcia leczenia	utrzymać	Brak
SDS IGF-I w zakresie od +1 do +2	utrzymać lub zmniejszyć w zależności od stanu klinicznego	Brak lub -0,5 mg (wszyscy pacjenci)
SDS IGF-I powyżej +2	zmniejszyć	-0,5 mg (wszyscy pacjenci)

IGF-I = insulinopodobny czynnik wzrostu-I; SDS = wskaźnik odchylenia standardowego

Przeliczenie wymaganej dawki na objętość iniekcji i moc zawartości fiołki

Dawka somatropiny (mg)	Fiołki i rozpuszczalnik potrzebne do przygotowania jednej dawki*	Objętość iniekcji (ml)
2,5	zawartość jednej fiołki 4 mg odtworzona w 0,6 ml rozpuszczalnika	0,25
3		0,3
3,5		0,35
4		0,4

* Każda fiołka zawiera nadmiar proszku somatropiny, co umożliwia pobranie wymaganej ilości somatropiny po odtworzeniu (patrz punkt 6.6).

Dla innych dawek dostępne są fiołki zawierające 2 lub 7 mg somatropiny.

Należy stosować minimalną skuteczną dawkę. Celem leczenia powinno być stężenie IGF-I w zakresie od -0,5 do +1,5 SDS wartości średniej skorygowanej względem wieku.

W celu osiągnięcia zamierzonego skutku leczenia u mężczyzn może być konieczne podawanie mniejszych dawek hormonu wzrostu niż u kobiet. Doustne przyjmowanie estrogenów skutkuje zwiększeniem wymaganej dawki u kobiet. Z czasem można zaobserwować zwiększenie wrażliwości na hormon wzrostu (wyrażone jako zmiana stężenia IGF-I na dawkę hormonu wzrostu), zwłaszcza mężczyzn. Dlatego co 6 miesięcy należy sprawdzać, czy dawkowanie hormonu wzrostu zostało ustalone na właściwym poziomie.

W przypadkach utrzymującego się obrzęku lub ciężkich parestezji należy zmniejszyć dawkę somatropiny, aby uniknąć wystąpienia zespołu cieśni nadgarstka.

Dawkę można zmniejszać w krokach co 0,5 mg. Jeśli znikną objawy prowadzące do zmniejszenia dawki, w zależności od oceny lekarza dawkę można utrzymywać na zmniejszonym poziomie lub zwiększyć według opisanego powyżej schematu dostosowania dawki. Jeśli po zwiększeniu dawki objawy powrócą, dawkę należy utrzymywać na dotychczasowym niższym poziomie.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby starsze

Doświadczenie w leczeniu somatropiną pacjentów w wieku powyżej 60 lat jest ograniczone. Im starszy pacjent, tym mniejsza może być wymagana dawka.

Zaburzenia czynności nerek/wątroby

Brak dostępnych informacji na temat pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, dlatego nie można udzielić szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Somatropin Biopartners 4 mg u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu terapii długoterminowej zaburzeń wzrostu wynikających z niedostatecznego wydzielania endogennego hormonu wzrostu. W leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat należy stosować produkt leczniczy we fiołkach po 10 mg i 20 mg.

Sposób podawania

Przed dopuszczeniem do wykonywania (np. samemu sobie) wstrzyknięć pacjent lub opiekun powinien przejść szkolenie zapewniające rozumienie procedury podawania leku.

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners podaje się podskórnie raz na tydzień. Wstrzyknięcie należy wykonać natychmiast po odtworzeniu (rekonstytucji) zawiesiny.

Wstrzyknięcie podskórne należy podawać zawsze o tej samej porze dnia, aby ulepszyć stosowanie się pacjenta do przyjmowania leku, a miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać, aby zapobiec lipoatrofii.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nie wolno stosować somatropiny, jeśli stwierdzono aktywność nowotworu. Przed rozpoczęciem leczenia hormonem wzrostu guzy śródczaszkowe muszą być nieaktywne, a terapia przeciwnowotworowa zakończona. W przypadku stwierdzenia (ponownego) wzrostu nowotworu należy przerwać leczenie.

- Nie wolno rozpoczynać leczenia somatropiną u pacjentów z ostrymi chorobami zagrażającymi życiu w wyniku powikłań po operacji na otwartym sercu, po operacjach brzusznych i po urazach wielonarządowych, z ostrą niewydolnością oddechową lub podobnymi chorobami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nowotwory złośliwe

Pacjentów z nowotworami złośliwymi w historii choroby należy zbadać rutynowo w celu wykrycia progresji lub nawrotu choroby.

Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe

W przypadku wystąpienia silnych lub nawracających bólów głowy, zaburzeń widzenia, nudności i (lub) wymiotów zaleca się wykonanie badania dna oka ze zwróceniem uwagi na występowanie tarczy zastoinowej. W razie potwierdzenia tarczy zastoinowej należy brać pod uwagę rozpoznanie łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego i ewentualnie zaprzestać podawania hormonu wzrostu. Obecnie nie ma wystarczających danych, które byłyby pomocne w podejmowaniu decyzji o dalszym sposobie leczenia pacjentów, u których nadciśnienie śródczaszkowe ustąpiło. Jeśli powraca się do podawania hormonu wzrostu, pacjentów należy starannie obserwować, czy nie występują u nich objawy nadciśnienia śródczaszkowego.

Wrażliwość na insulinę

Ponieważ ludzki hormon wzrostu (ang. human growth hormone, hGH) może wywoływać oporność na insulinę i hiperglikemię, pacjentów leczonych tym produktem leczniczym należy monitorować pod kątem objawów nietolerancji glukozy. U pacjentów z cukrzycą może istnieć konieczność zmiany dawkowania leków przeciwcukrzycowych po rozpoczęciu leczenia somatropiną. Pacjentów z cukrzycą, nietolerancją glukozy lub obecnością dodatkowych czynników ryzyka cukrzycy należy ściśle obserwować w trakcie leczenia somatropiną.

Czynność tarczycy

Hormon wzrostu nasila obwodową konwersję T4 do T3, wynikiem tego może być zmniejszenie stężenia T4 z równoczesnym zwiększeniem stężenia T3 w surowicy. Po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu niedoczynność tarczycy może rozwijać się u pacjentów z ośrodkową subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Brak odpowiedniego leczenia niedoczynności tarczycy może uniemożliwić optymalną odpowiedź na somatropinę.

U pacjentów z niedoczynnością przysadki leczonych tyroksyną w ramach terapii zastępczej może wystąpić nadczynność przysadki. Z tego względu u wszystkich pacjentów należy ściśle monitorować czynność tarczycy.

Czynność nadnerczy

U pacjentów z narządowym GHD lub idiopatyczną wielohormonalną niedoczynnością przysadki leczenie hormonem wzrostu może sprzyjać rozwojowi niewydolności nadnerczy i potencjalnie kończących się zgonem przełomów nadnerczowych. Istotne jest zatem, aby ocenić wyjściowe i stresowe dawki glukokortykosteroidów, które ewentualnie należy dostosować po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu.

Dorośli z GHD o początku w dzieciństwie

U młodych dorosłych pacjentów z zamkniętymi strefami wzrostu nasad kości długich, którzy jako dzieci byli poddani leczeniu na GHD, należy ponownie ocenić GHD na podstawie kryteriów dla pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.1), zanim zostanie rozpoczęta terapia zastępcza w dawkach zalecanych dla dorosłych.

Inne środki ostrożności

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany do leczenia pacjentów z zaburzeniami wzrostu z powodu zespołu Pradera-Williego, chyba że mają oni również rozpoznanie GHD. Donoszono o przypadkach bezdechu sennego i nagłego zgonu po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu u pacjentów z zespołem Pradera-Williego, u których występował jeden lub kilka z następujących czynników ryzyka: ciężka otyłość, obturacja górnych dróg oddechowych lub bezdech senny w wywiadzie, lub niezidentyfikowane zakażenie układu oddechowego.

Po przypadkowym podaniu domięśniowym może wystąpić hipoglikemia.

Przeciwciała

U niektórych pacjentów mogą powstać przeciwciała przeciwko temu produktowi leczniczemu. Produkt leczniczy Somatropin Biopartners doprowadził do powstania przeciwciał u około 4% dorosłych pacjentów. Aktywność wiązania tych przeciwciał jest niska i nie powiązano żadnych następstw klinicznych z ich powstawaniem.

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nadmierne leczenie glukokortykosteroidami może hamować działania hGH. U pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie glukokortykosteroidami należy starannie dostosować dawkę. Hormon wzrostu nasila obwodową konwersję tyroksyny (T4) do trójjodotyroniny (T3), co może zdemaskować ośrodkową niedoczynność tarczycy. W związku z tym może być potrzebne rozpoczęcie lub dostosowanie terapii zastępczej tyroksyną.

Hormon wzrostu zmniejsza konwersję kortyzonu do kortyzolu i może ujawnić wcześniej nierozpoznaną ośrodkową niedoczynność nadnerczy lub spowodować nieskuteczność małych dawek glukokortykosteroidów podawanych w terapii zastępczej.

U kobiet stosujących doustne estrogeny może być konieczna większa dawka somatropiny, aby osiągnąć cel leczenia, patrz punkt 4.2.

Pacjentów z cukrzycą stosujących insulinę należy uważnie monitorować podczas leczenia somatropiną. Ponieważ hGH może wywoływać oporność na insulinę, może być konieczne dostosowanie dawki insuliny.

Podawanie somatropiny może zwiększyć klirens związków, o których wiadomo, że są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450. Może wzrastać klirens substancji metabolizowanych przez izoenzym 3A4 cytochromu P450 (np. steroidów płciowych, kortykosteroidów, leków przeciwdrgawkowych i cyklosporyny), co prowadzi do obniżenia stężenia tych związków w osoczu. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w okresie ciąży. Bardzo ograniczona liczba danych dotyczących narażenia na działanie innych preparatów zawierających

somatropinę we wczesnym okresie ciąży nie wskazała na niekorzystny wynik ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Podczas prawidłowej ciąży, poziom przysadkowego hormonu wzrostu zmniejsza się znacząco po 20 tygodniach ciąży i zostaje prawie całkowicie zastąpiony przez łożyskowy hormon wzrostu po 30. tygodniu. W związku z tym jest mało prawdopodobne, że dalsze leczenie substytucyjne somatropiną jest konieczne u kobiet z niedoborem hormonu wzrostu w trzecim trymestrze ciąży. Produkt leczniczy Somatropin Biopartners nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Somatropin Biopartners u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy somatropina lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego; tym niemniej wchłanianie nienaruszonych białek z żołądka i jelit niemowlęcia wydaje się być mało prawdopodobne. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tego produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach z zastosowaniem innych preparatów zawierających somatropinę wykazały działania niepożądane, ale dostępne dane niekliniczne są uznawane za niewystarczające do wyciągnięcia ostatecznych wniosków na temat stosowania u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Somatropina nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne objęły około 530 pacjentów leczonych produktem leczniczym Somatropin Biopartners. Gdy wystąpiły działania niepożądane, były one zazwyczaj przemijające, a ich nasilenie było łagodne do umiarkowanego. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Somatropin Biopartners zasadniczo odpowiada znanemu profilowi bezpieczeństwa codziennego zastosowania hormonu wzrostu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z miejscem wstrzyknięcia, obrzęki obwodowe, bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów, parestezje, niedoczynność tarczycy i zmniejszone stężenie wolnej tyroksyny.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas leczenia produktem leczniczym Somatropin Biopartners w 6-miesięcznym kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 151 dorosłych pacjentów z GHD o początku w wieku dorosłym lub w wieku dziecięcym oraz w 6-miesięcznym przedłużeniu badania. Dodatkowe zgłoszenia na podstawie opublikowanych informacji o codziennym zastosowaniu hormonu wzrostu są oznaczone gwiazdkami.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: opryszczka pospolita

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Często: progresja nowotworu (1 przypadek progresji nowotworu u pacjentki z nerwiakowłókniakowatością i radioterapią w wywiadzie), włókniak starczy, czaszkogardlak

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: zmniejszenie lub zwiększenie liczby białych krwinek, zwiększenie stężenia hemoglobiny glikowanej, zmniejszenie stężenia hemoglobiny

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: wytwarzanie przeciwciał przeciwko hormonowi wzrostu

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: niewydolność nadnerczy, zmniejszenie stężenia wolnej tyroksyny, zmniejszenie stężenia wolnej trójiodotyroniny, wzrost stężenia TSH we krwi, niedoczynność tarczycy*

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: łagodna hiperglikemia*

Często: nieprawidłowa glikemia na czczo, hiperlipidemia, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie stężenia sodu we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie lub zmniejszenie stężenia HDL, zwiększenie stężenia LDL

Nieznana: oporność na insulinę*

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Często: parestezje, niedoczulica, zespół cieśni nadgarstka, zawroty głowy, senność

Rzadko: łagodne nadciśnienie śródczaszkowe*

Zaburzenia oka

Często: zapalenie spojówek, zmniejszenie ostrości widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: zawroty głowy

Zaburzenia serca

Często: częstoskurcz, zaburzony/nieregularny rytm serca

Zaburzenia naczyńiowe

Często: nadciśnienie, podwyższone ciśnienie krwi

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: krwawienie z nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: hiperbilirubinemia, zapalenie pęcherzyka żółciowego, nieprawidłowe wyniki badań wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: obrzęk twarzy, trądzik, alergiczne zapalenie skóry, nadmierne pocenie się, pokrzywka, wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból pleców, ból kończyn, ból stawów, ból barku, sztywność mięśniowo-szkieletowa, ból kości, osłabienie mięśni, uczucie ciężkości, zapalenie ścięgien, obrzęk stawów, zapalenie stawów, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni*

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: krwimocz, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: ból brodawek sutkowych

Niezbyt często: ginekomastia*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Obrzęk obwodowy, obrzęk (miejscowy i uogólniony)*

Często: zmęczenie, ból, osłabienie, obrzęk twarzy, obrzęk miejscowy, obrzęk, pragnienie, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała, ból w miejscu wstrzyknięcia

Badania diagnostyczne

Często: zwiększone stężenie fosforu we krwi, zwiększone lub zmniejszone stężenie IGF

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

U niektórych pacjentów mogą powstać przeciwciała przeciwko rhGH. Produkt leczniczy Somatropin Biopartners doprowadził do powstania przeciwciał u około 4% dorosłych pacjentów. Aktywność wiązania tych przeciwciał jest niska i nie powiązано żadnych następstw klinicznych z ich powstawaniem.

W odniesieniu do przeciwciał przeciwko białkom komórek gospodarza, u niektórych pacjentów leczonych tym produktem leczniczym stwierdzono niskie miana przeciwciał przeciwko białkom *S. cerevisiae*, podobne do mian występujących u normalnej populacji nieleczonej. Tworzenie takich przeciwciał o niskiej zdolności wiązania jest klinicznie mało istotne.

Nowotwory złośliwe / guzy

W związku czasowym z leczeniem somatropiną odnotowano przypadki łagodnych i złośliwych nawrotów nowotworowych oraz nowotworów pierwotnych i wtórnych.

Dzieci i młodzież

Z wyjątkiem reakcji w miejscu wstrzyknięcia i tworzenia się przeciwciał wobec rhGH, które zgłaszano częściej u dzieci niż u dorosłych, profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Somatropin Biopartners u dzieci i dorosłych jest podobny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego [w załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie początkowo może prowadzić do hipoglikemii, a następnie wywołać hiperglikemię. Ze względu na cechy przedłużonego uwalniania tego produktu leczniczego można się spodziewać poziomów szczytowych hormonu wzrostu około 15 godzin po wstrzyknięciu, patrz punkt 5.2. Długotrwałe przedawkowanie może spowodować objawy gigantyzmu i (lub) akromegalii odpowiadające znanym skutkom nadmiaru hGH.

Leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Nie ma antidotum na przedawkowanie somatropiny. Po przedawkowaniu zaleca się monitorowanie czynności tarczycy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi, somatropina i agoniści, kod ATC: H01AC01

Somatropina zawarta w tym produkcie leczniczym jest hormonem polipeptydowym syntetyzowanym z rekombinowanego DNA. Składa się z 191 aminokwasów, a jego masa cząsteczkowa wynosi 22 125 daltonów. Sekwencja aminokwasowa substancji czynnej jest identyczna z sekwencją hGH wytwarzanego w przysadce. Zawarta w tym produkcie leczniczym somatropina jest syntetyzowana w komórkach drożdży (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mechanizm działania

Działanie biologiczne somatropiny jest równoważne z działaniem hGH wytwarzanego w przysadce.

Somatropina sprzyja ona syntezie białek komórkowych i retencji azotu. Najbardziej widocznym skutkiem działania somatropiny u dzieci jest pobudzanie płytek wzrostowych kości długich.

Działanie farmakodynamiczne

Somatropina stymuluje metabolizm tłuszczów; zwiększa stężenie w osoczu kwasów tłuszczowych i cholesterolu transportowanego przez lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL), zmniejsza również stężenie cholesterolu całkowitego w osoczu.

Leczenie somatropiną korzystnie wpływa na skład ciała u pacjentów z GHD, przy czym zapasy tłuszczu ulegają zmniejszeniu, a beztłuszczowa masa ciała wzrasta. Leczenie długoterminowe pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu zwiększa gęstość mineralną kości.

Somatropina może wywołać oporność na insulinę. Duże dawki somatropiny mogą niekorzystnie wpływać na tolerancję glukozy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność u osób dorosłych z GHD poddano ocenie w randomizowanym, kontrolowanym placebo, prowadzonym w grupach równoległych, wieloośrodkowym badaniu III fazy z podwójnie ślepą próbą. To kluczowe badanie III fazy obejmowało 151 dorosłych pacjentów z GHD o początku w wieku dorosłym lub w dzieciństwie i było prowadzone przez 6 miesięcy. Po 6 miesiącach leczenia cotygodniowego produktem leczniczym Somatropin Biopartners wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie masy tłuszczu o 1,6 kg w grupie leczonej produktem leczniczym Somatropin Biopartners w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Podobną poprawę zaobserwowano odnośnie drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności, tj. wzrostu beztłuszczowej masy ciała, stężenia IGF-I w surowicy i SDS IGF-I. Efekty były utrzymane przez 6 miesięcy okresu obserwacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wielokrotnym podaniu podskórnym co tydzień średniej dawki wynoszącej 4,4 mg somatropiny o przedłużonym uwalnianiu dorosłym z GHD, wartości C_{max} i T_{max} stężenia ludzkiego hormonu wzrostu (ang. human growth hormone, hGH) w osoczu wyniosły odpowiednio około 4,5 ng/ml i 15 h.

Widoczny końcowy okres półtrwania wynosił u dorosłych około 16,8 h, prawdopodobnie odzwierciedlając powolną absorpcję z miejsca wstrzyknięcia.

Po podaniu produktu leczniczego Somatropin Biopartners T_{max} wystąpił później, a okres półtrwania był dłuższy niż przy uprzednim podawaniu raz dziennie bezpośrednich produktów uwalniających tym samym pacjentom, co odzwierciedla wolniejsze i bardziej przedłużone uwalnianie hormonu wzrostu z miejsca wstrzyknięcia produktu leczniczego Somatropin Biopartners.

Dystrybucja

Nie odnotowano akumulacji hGH po wielokrotnym podawaniu tego produktu leczniczego.

Metabolizm/Eliminacja

HGH podlega metabolizmowi w postaci klasycznego katabolizmu białek zarówno w wątrobie, jak i w nerkach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania niekliniczne dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki przeprowadzone na psach i młodych małpach wykazały, że produkt leczniczy Somatropin Biopartners w przedłużony sposób wyzwalal rekombinowany hGH, zwiększając stężenie IGF-I w surowicy przez dłuższy okres czasu wynoszący do 5-6 dni.

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania na zwierzętach dotyczące tego produktu leczniczego nie są wystarczające, aby w pełni ocenić potencjał toksycznego wpływu na rozród. W badaniach oceniających toksyczny wpływ na rozród, przeprowadzonych z zastosowaniem innych produktów zawierających somatropinę, nie znaleziono dowodów zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych wobec zarodka lub płodu. Podawanie dawek przekraczających dawki terapeutyczne u człowieka wykazało niekorzystny wpływ na funkcje rozrodcze u samców i samic szczurów oraz u samców psów, być może ze względu na zakłócenie regulacji hormonalnej. U królików i małp nie obserwowano działań niepożądanych.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań nad działaniem rakotwórczym produktu leczniczego Somatropin Biopartners. Nie przeprowadzono konkretnych badań dotyczących miejscowej tolerancji u zwierząt po wstrzyknięciu podskórnym, lecz dostępne dane z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały obrzęk i nacieki zapalne w miejscu wstrzyknięcia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

hialuronian sodu

fosfolipidy jaj

sodu diwodorofosforan bezwodny

disodu fosforan bezwodny

Rozpuszczalnik:

trójglicerydy średniołańcuchowe

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po odtworzeniu: Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek: fiolka (szkło typu I) zamknięta gumowym korkiem (butyl) i różowym zrywanym wieczkiem (aluminium i tworzywo sztuczne).

Rozpuszczalnik: fiolka (szkło typu I) zamknięta gumowym korkiem (butyl) i zrywanym wieczkiem (aluminium i tworzywo sztuczne).

Każda fiolka z proszkiem dostarcza 4 mg somatropiny; każda fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 1,5 ml płynu.

Wielkość opakowania: 4 fiołki proszku i 4 fiołki rozpuszczalnika.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Odtworzenie (rekonstytucja)

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners 4 mg należy odtworzyć w 0,6 ml rozpuszczalnika.

Zawiesina powinna mieć wygląd jednolity i biały.

Fiolka zawiera nadmiar proszku somatropiny, co umożliwia pobranie do maksymalnie 4 mg (0,4 ml zawiesiny) somatropiny po odtworzeniu zawiesiny.

Każda fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użytku.

Odtwarzanie i rozcieńczanie zawiesiny należy z zachowaniem aseptyki, aby zapewnić jałowość przygotowanej zawiesiny. Ogrzać fiolkę z rozpuszczalnikiem do temperatury pokojowej, a fiolkę z proszkiem opukać i wytrząsnąć, aby zapewnić swobodne poruszanie się proszku. Po zdjęciu zabezpieczających wieczek z góry obu fiołek oczyścić gumowe korki wacikiem nasączonym alkoholem. Do pobierania płynu z fiołki używać skalowanej strzykawki o pojemności 1 ml z igłą o rozmiarze 19 lub grubszą. Napęlić strzykawkę powietrzem o objętości równej objętości rozpuszczalnika, która ma być wstrzyknięta, i wstrzyknąć powietrze do fiołki z rozpuszczalnikiem w celu ułatwienia pobrania rozpuszczalnika. Obrócić fiolkę do góry dnem wraz z włożoną strzykawką i umieścić końcówkę igły w rozpuszczalniku. Delikatnie postukać w strzykawkę, aby usunąć pęcherzyki powietrza. Delikatnie wciskać tłok aż do usunięcia wszystkich pęcherzyków ze strzykawki i z igły. Napęlić strzykawkę odpowiednią objętością rozpuszczalnika do wstrzykiwań, jak podano powyżej, a następnie wyjąć igłę z fiołki. Nie używać reszty rozpuszczalnika do przygotowania następnego zastrzyku.

Przyciskając igłę do wewnętrznej ściany fiołki, wstrzyknąć całą zawartość strzykawki do fiołki z proszkiem. Bez dotykania zewnętrznej strony gumowego korka energicznie obracać fiolkę aż do zupełnego wymieszania jej zawartości. Zazwyczaj trwa to około 60 sekund, ale może trwać nawet do 90 sekund. Zakończyć obracanie dopiero wtedy, gdy zawiesina ma wygląd jednolitej białej i rozproszył się cały proszek z dna. Po odtworzeniu natychmiast zużyć produkt leczniczy, zanim zawiesina osiadzie. Jeśli zawiesina nie zostanie natychmiast zużyta, przed wstrzyknięciem należy ją

ponownie odtworzyć poprzez obracanie fiolki. Pobrać odpowiednią objętość zawiesiny do jałowej strzykawki za pomocą jałowej igły o rozmiarze 26 w następujący sposób: obrócić fiolkę do góry dnem z włożoną strzykawką i umieścić końcówkę igły w zawieszynie, którą należy powoli pobierać. Delikatnie postukać w strzykawkę, aby usunąć pęcherzyki powietrza. Proszek powinien być dokładnie wymieszany z rozpuszczalnikiem bezpośrednio przed podaniem. Trzymać strzykawkę końcówką do góry i delikatnie przycisnąć tłok aż do pojawienia się małej kropli zawiesiny na końcu igły. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem i wstrzyknąć zawieszinę w ciągu 5 sekund.

Szczegółowe informacje na temat sposobu podawania tego produktu leczniczego przedstawiono w punkcie 3 ulotki dla pacjenta.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/849/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 sierpnia 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Somatropin Biopartners 7 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka dostarcza 7 mg somatropiny* (co odpowiada 21 j.m.).

Po rekonstytucji 0,7 ml zawiesiny zawiera 7 mg somatropiny (10 mg/ml).

*wytwarzanej przez *Saccharomyces cerevisiae* z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Biały lub prawie biały proszek. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, oleistym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners jest wskazany w terapii zastępczej endogennym hormonem wzrostu u osób dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu (ang. growth hormone deficiency, GHD) o początku w wieku dziecięcym lub w wieku dorosłym.

Początek w wieku dorosłym: Pacjentów z GHD o początku w wieku dorosłym definiuje się na podstawie stwierdzonej patologii podwzgórzowo-przysadkowej i stwierdzonego niedoboru co najmniej jednego hormonu przysadkowego innego niż prolaktyna. U pacjentów z tym zaburzeniem należy wykonać jeden dynamiczny test diagnostyczny w celu rozpoznania lub wykluczenia GHD. Początek w wieku dziecięcym: U pacjentów z izolowanym GHD o początku w wieku dziecięcym (brak objawów choroby podwzgórzowo-przysadkowej i bez radioterapii czaszki w wywiadzie) po ukończeniu wzrostu należy przeprowadzić dwa testy dynamiczne, z wyjątkiem pacjentów z niskim stężeniem insulinopodobnego czynnika wzrostu-I (ang. insulin-like growth factor-I, IGF-I) (wskaźnik odchylenia standardowego (ang. standard deviation score, SDS) < -2), u których można rozważyć wykonanie tylko jednego testu. Należy ściśle przestrzegać wartości progowej testu dynamicznego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Diagnostykę i leczenie tym produktem leczniczym powinni rozpocząć i monitorować lekarze odpowiednio doświadczeni w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z GHD.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners należy podawać podskórnie w stężeniu 10 mg/ml.

Dawka początkowa

Ogólnie 2 mg raz na tydzień w przypadku wszystkich pacjentów oprócz pacjentek przyjmujących doustne estrogeny, które powinny otrzymywać 3 mg raz na tydzień. U pacjentów starszych lub z nadwagą może być konieczne podawanie niższych dawek.

Płeć	Dawka początkowa
Mężczyźni	2 mg (6 j.m.)
Kobiety (nieprzyjmujące doustnych estrogenów)	2 mg (6 j.m.)
Kobiety (przyjmujące doustne estrogeny)	3 mg (9 j.m.)

Dostosowanie dawki

Początkowo u pacjentów należy dokonywać oceny stężenia IGF-I w odstępach co 3 do 4 tygodni aż do osiągnięcia przez IGF-I zakresu docelowego SDS od -0,5 do +1,5. Próbkę należy pobierać 4 dni po podaniu poprzedniej dawki (dzień 4). Może być konieczne wielokrotne dostosowanie dawki w zależności od odpowiedzi pacjenta na podstawie stężenia IGF-I. Zależnie od stężenia IGF-I należy postępować, jak wskazano poniżej.

SDS IGF-I	Postępowanie w stosunku do poprzedniej dawki	Zmiana dawki w danej chwili
SDS IGF-I poniżej -1	zwiększyć	+1,5 mg (kobiety przyjmujące doustne estrogeny) +1,0 mg (wszyscy inni pacjenci)
SDS IGF-I w zakresie od -1 do +1 przy zwiększeniu SDS o mniej niż 1 od rozpoczęcia leczenia	zwiększyć	+1,5 mg (kobiety przyjmujące doustne estrogeny) +1,0 mg (wszyscy inni pacjenci)
SDS IGF-I w zakresie od -1 do +1 przy zwiększeniu SDS o więcej niż 1 od rozpoczęcia leczenia	utrzymać	Brak
SDS IGF-I w zakresie od +1 do +2	utrzymać lub zmniejszyć w zależności od stanu klinicznego	Brak lub -0,5 mg (wszyscy pacjenci)
SDS IGF-I powyżej +2	zmniejszyć	-0,5 mg (wszyscy pacjenci)

IGF-I = insulinopodobny czynnik wzrostu-I; SDS = wskaźnik odchylenia standardowego

Przeliczenie wymaganej dawki na objętość iniekcji i moc zawartości fiołki

Dawka somatropiny (mg)	Fiołki i rozpuszczalnik potrzebne do przygotowania jednej dawki*	Objętość iniekcji (ml)
4,5	zawartość jednej fiołki 7 mg odtworzona w 0,9 ml rozpuszczalnika	0,45
5		0,5
5,5		0,55
6		0,6
6,5		0,65
7		0,7

* Każda fiolka zawiera nadmiar proszku somatropiny, co umożliwia pobranie wymaganej ilości somatropiny po odtworzeniu (patrz punkt 6.6).

Dla innych dawek dostępne są fiolki zawierające 2 lub 4 mg somatropiny.

Należy stosować minimalną skuteczną dawkę. Celem leczenia powinno być stężenie IGF-I w zakresie od -0,5 do +1,5 SDS wartości średniej skorygowanej względem wieku.

W celu osiągnięcia zamierzonego skutku leczenia u mężczyzn może być konieczne podawanie mniejszych dawek hormonu wzrostu niż u kobiet. Doustne przyjmowanie estrogenów skutkuje zwiększeniem wymaganej dawki u kobiet. Z czasem można zaobserwować zwiększenie wrażliwości na hormon wzrostu (wyrażone jako zmiana stężenia IGF-I na dawkę hormonu wzrostu), zwłaszcza mężczyzn. Dlatego co 6 miesięcy należy sprawdzać, czy dawkowanie hormonu wzrostu zostało ustalone na właściwym poziomie.

W przypadkach utrzymującego się obrzęku lub ciężkich parestezji należy zmniejszyć dawkę somatropiny, aby uniknąć wystąpienia zespołu cieśni nadgarstka.

Dawkę można zmniejszać w krokach co 0,5 mg. Jeśli znikną objawy prowadzące do zmniejszenia dawki, w zależności od oceny lekarza dawkę można utrzymywać na zmniejszonym poziomie lub zwiększyć według opisanego powyżej schematu dostosowania dawki. Jeśli po zwiększeniu dawki objawy powrócą, dawkę należy utrzymywać na dotychczasowym niższym poziomie.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby starsze

Doświadczenie w leczeniu somatropiną pacjentów w wieku powyżej 60 lat jest ograniczone. Im starszy pacjent, tym mniejsza może być wymagana dawka.

Zaburzenia czynności nerek/wątroby

Brak dostępnych informacji na temat pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, dlatego nie można udzielić szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Somatropin Biopartners 7 mg u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu terapii długoterminowej zaburzeń wzrostu wynikających z niedostatecznego wydzielania endogennego hormonu wzrostu. W leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat należy stosować produkt leczniczy we fiolkach po 10 mg i 20 mg.

Sposób podawania

Przed dopuszczeniem do wykonywania (np. samemu sobie) wstrzyknięć pacjent lub opiekun powinien przejść szkolenie zapewniające rozumienie procedury podawania leku.

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners podaje się podskórnie raz na tydzień. Wstrzyknięcie należy wykonać natychmiast po odtworzeniu (rekonstytucji) zawiesiny.

Wstrzyknięcie podskórne należy podawać zawsze o tej samej porze dnia, aby ulepszyć stosowanie się pacjenta do przyjmowania leku, a miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać, aby zapobiec lipoatrofii.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Nie wolno stosować somatropiny, jeśli stwierdzono aktywność nowotworu. Przed rozpoczęciem leczenia hormonem wzrostu guzy śródczaszkowe muszą być nieaktywne, a terapia przeciwnowotworowa zakończona. W przypadku stwierdzenia (ponownego) wzrostu nowotworu należy przerwać leczenie.
- Nie wolno rozpoczynać leczenia somatropiną u pacjentów z ostrymi chorobami zagrażającymi życiu w wyniku powikłań po operacji na otwartym sercu, po operacjach brzusznych i po urazach wielonarządowych, z ostrą niewydolnością oddechową lub podobnymi chorobami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nowotwory złośliwe

Pacjentów z nowotworami złośliwymi w historii choroby należy zbadać rutynowo w celu wykrycia progresji lub nawrotu choroby.

Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe

W przypadku wystąpienia silnych lub nawracających bólów głowy, zaburzeń widzenia, nudności i (lub) wymiotów zaleca się wykonanie badania dna oka ze zwróceniem uwagi na występowanie tarczy zastoinowej. W razie potwierdzenia tarczy zastoinowej należy brać pod uwagę rozpoznanie łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego i ewentualnie zaprzestać podawania hormonu wzrostu. Obecnie nie ma wystarczających danych, które byłyby pomocne w podejmowaniu decyzji o dalszym sposobie leczenia pacjentów, u których nadciśnienie śródczaszkowe ustąpiło. Jeśli powraca się do podawania hormonu wzrostu, pacjentów należy starannie obserwować, czy nie występują u nich objawy nadciśnienia śródczaszkowego.

Wrażliwość na insulinę

Ponieważ ludzki hormon wzrostu (ang. human growth hormone, hGH) może wywoływać oporność na insulinę i hiperglikemię, pacjentów leczonych tym produktem leczniczym należy monitorować pod kątem objawów nietolerancji glukozy. U pacjentów z cukrzycą może istnieć konieczność zmiany dawkowania leków przeciwcukrzycowych po rozpoczęciu leczenia somatropiną. Pacjentów z cukrzycą, nietolerancją glukozy lub obecnością dodatkowych czynników ryzyka cukrzycy należy ściśle obserwować w trakcie leczenia somatropiną.

Czynność tarczycy

Hormon wzrostu nasila obwodową konwersję T4 do T3, wynikiem tego może być zmniejszenie stężenia T4 z równoczesnym zwiększeniem stężenia T3 w surowicy. Po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu niedoczynność tarczycy może rozwijać się u pacjentów z ośrodkową subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Brak odpowiedniego leczenia niedoczynności tarczycy może uniemożliwić optymalną odpowiedź na somatropinę.

U pacjentów z niedoczynnością przysadki leczonych tyroksyną w ramach terapii zastępczej może wystąpić nadczynność przysadki. Z tego względu u wszystkich pacjentów należy ściśle monitorować czynność tarczycy.

Czynność nadnerczy

U pacjentów z narządowym GHD lub idiopatyczną wielohormonalną niedoczynnością przysadki leczenie hormonem wzrostu może sprzyjać rozwojowi niewydolności nadnerczy i potencjalnie kończących się zgonem przełomów nadnerczowych. Istotne jest zatem, aby ocenić wyjściowe i stresowe dawki glukokortykosteroidów, które ewentualnie należy dostosować po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu.

Dorośli z GHD o początku w dzieciństwie

U młodych dorosłych pacjentów z zamkniętymi strefami wzrostu nasad kości długich, którzy jako dzieci byli poddani leczeniu na GHD, należy ponownie ocenić GHD na podstawie kryteriów dla pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.1), zanim zostanie rozpoczęta terapia zastępcza w dawkach zalecanych dla dorosłych.

Inne środki ostrożności

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany do leczenia pacjentów z zaburzeniami wzrostu z powodu zespołu Pradera-Williego, chyba że mają oni również rozpoznanie GHD. Donoszono o przypadkach bezdechu sennego i nagłego zgonu po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu u pacjentów z zespołem Pradera-Williego, u których występował jeden lub kilka z następujących czynników ryzyka: ciężka otyłość, obturacja górnych dróg oddechowych lub bezdech senny w wywiadzie, lub niezidentyfikowane zakażenie układu oddechowego.

Po przypadkowym podaniu domięśniowym może wystąpić hipoglikemia.

Przeciwciała

U niektórych pacjentów mogą powstać przeciwciała przeciwko temu produktowi leczniczemu. Produkt leczniczy Somatropin Biopartners doprowadził do powstania przeciwciał u około 4% dorosłych pacjentów. Aktywność wiązania tych przeciwciał jest niska i nie powiązano żadnych następstw klinicznych z ich powstawaniem.

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nadmierne leczenie glukokortykosteroidami może hamować działania hGH. U pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie glukokortykosteroidami należy starannie dostosować dawkę. Hormon wzrostu nasila obwodową konwersję tyroksyny (T4) do trójiodotyroniny (T3), co może zdemaskować ośrodkową niedoczynność tarczycy. W związku z tym może być potrzebne rozpoczęcie lub dostosowanie terapii zastępczej tyroksyną.

Hormon wzrostu zmniejsza konwersję kortyzonu do kortyzolu i może ujawnić wcześniej nierozpoznaną ośrodkową niedoczynność nadnerczy lub spowodować nieskuteczność małych dawek glukokortykosteroidów podawanych w terapii zastępczej.

U kobiet stosujących doustne estrogeny może być konieczna większa dawka somatropiny, aby osiągnąć cel leczenia, patrz punkt 4.2.

Pacjentów z cukrzycą stosujących insulinę należy uważnie monitorować podczas leczenia somatropiną. Ponieważ hGH może wywoływać oporność na insulinę, może być konieczne dostosowanie dawki insuliny.

Podawanie somatropiny może zwiększyć klirens związków, o których wiadomo, że są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450. Może wzrastać klirens substancji metabolizowanych przez izoenzym 3A4 cytochromu P450 (np. steroidów płciowych, kortykosteroidów, leków przeciwdrgawkowych i cyklosporyny), co prowadzi do obniżenia stężenia tych związków w osoczu. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w okresie ciąży. Bardzo ograniczona liczba danych dotyczących narażenia na działanie innych preparatów zawierających somatropinę we wczesnym okresie ciąży nie wskazała na niekorzystny wynik ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Podczas prawidłowej ciąży, poziom przysadkowego hormonu wzrostu zmniejsza się znacząco po 20 tygodniach ciąży i zostaje prawie całkowicie zastąpiony przez łożyskowy hormon wzrostu po 30. tygodniu. W związku z tym jest mało prawdopodobne, że dalsze leczenie substytucyjne somatropiną jest konieczne u kobiet z niedoborem hormonu wzrostu w trzecim trymestrze ciąży. Produkt leczniczy Somatropin Biopartners nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Somatropin Biopartners u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy somatropina lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego; tym niemniej wchłanianie nienaruszonych białek z żołądka i jelit niemowlęcia wydaje się być mało prawdopodobne. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tego produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach z zastosowaniem innych preparatów zawierających somatropinę wykazały działania niepożądane, ale dostępne dane niekliniczne są uznawane za niewystarczające do wyciągnięcia ostatecznych wniosków na temat stosowania u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Somatropina nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne objęły około 530 pacjentów leczonych produktem leczniczym Somatropin Biopartners. Gdy wystąpiły działania niepożądane, były one zazwyczaj przemijające, a ich nasilenie było łagodne do umiarkowanego. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Somatropin Biopartners zasadniczo odpowiada znanemu profilowi bezpieczeństwa codziennego zastosowania hormonu wzrostu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z miejscem wstrzyknięcia, obrzęki obwodowe, bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów, parestezje, niedoczynność tarczycy i zmniejszone stężenie wolnej tyroksyny.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas leczenia produktem leczniczym Somatropin Biopartners w 6-miesięcznym kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 151 dorosłych pacjentów z GHD o początku w wieku dorosłym lub w wieku dziecięcym oraz w 6-miesięcznym przedłużeniu badania. Dodatkowe zgłoszenia na podstawie opublikowanych informacji o codziennym zastosowaniu hormonu wzrostu są oznaczone gwiazdkami.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: opryszczka pospolita

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Często: progresja nowotworu (1 przypadek progresji nowotworu u pacjentki z nerwiakowłókniakowatością i radioterapią w wywiadzie), włókniak starczy, czaszkogardlak

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: zmniejszenie lub zwiększenie liczby białych krwinek, zwiększenie stężenia hemoglobiny glikowanej, zmniejszenie stężenia hemoglobiny

Zaburzenia układu immunologicznego

Często: wytwarzanie przeciwciał przeciwko hormonowi wzrostu

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: niewydolność nadnerczy, zmniejszenie stężenia wolnej tyroksyny, zmniejszenie stężenia wolnej trójiodotyroniny, wzrost stężenia TSH we krwi, niedoczynność tarczycy*

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: łagodna hiperglikemia*

Często: nieprawidłowa glikemia na czczo, hiperlipidemia, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zmniejszenie stężenia sodu we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie lub zmniejszenie stężenia HDL, zwiększenie stężenia LDL
Nieznana: oporność na insulinę*

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy

Często: parestezje, niedoczulica, zespół cieśni nadgarstka, zawroty głowy, senność

Rzadko: łagodne nadciśnienie śródczaszkowe*

Zaburzenia oka

Często: zapalenie spojówek, zmniejszenie ostrości widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: zawroty głowy

Zaburzenia serca

Często: częstoskurcz, zaburzony/nierówny rytm serca

Zaburzenia naczyń

Często: nadciśnienie, podwyższone ciśnienie krwi

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: krwawienie z nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: hiperbilirubinemia, zapalenie pęcherzyka żółciowego, nieprawidłowe wyniki badań wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: obrzęk twarzy, trądzik, alergiczne zapalenie skóry, nadmierne pocenie się, pokrzywka, wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból pleców, ból kończyn, ból stawów, ból barku, sztywność mięśniowo-szkieletowa, ból kości, osłabienie mięśni, uczucie ciężkości, zapalenie ścięgien, obrzęk stawów, zapalenie stawów, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni*

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: krwimocz, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: ból brodawek sutkowych

Niezbyt często: ginekomastia*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Obrzęk obwodowy, obrzęk (miejscowy i uogólniony)*

Często: zmęczenie, ból, osłabienie, obrzęk twarzy, obrzęk miejscowy, obrzęk, pragnienie, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała, ból w miejscu wstrzyknięcia

Badania diagnostyczne

Często: zwiększone stężenie fosforu we krwi, zwiększone lub zmniejszone stężenie IGF

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

U niektórych pacjentów mogą powstać przeciwciała przeciwko rhGH. Produkt leczniczy Somatropin Biopartners doprowadził do powstania przeciwciał u około 4% dorosłych pacjentów. Aktywność wiązania tych przeciwciał jest niska i nie powiązano żadnych następstw klinicznych z ich powstawaniem.

W odniesieniu do przeciwciał przeciwko białkom komórek gospodarza, u niektórych pacjentów leczonych tym produktem leczniczym stwierdzono niskie miana przeciwciał przeciwko białkom *S. cerevisiae*, podobne do mian występujących u normalnej populacji nieleczonej. Tworzenie takich przeciwciał o niskiej zdolności wiązania jest klinicznie mało istotne.

Nowotwory złośliwe / guzy

W związku czasowym z leczeniem somatropiną odnotowano przypadki łagodnych i złośliwych nawrotów nowotworowych oraz nowotworów pierwotnych i wtórnych.

Dzieci i młodzież

Z wyjątkiem reakcji w miejscu wstrzyknięcia i tworzenia się przeciwciał wobec rhGH, które zgłaszano częściej u dzieci niż u dorosłych, profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Somatropin Biopartners u dzieci i dorosłych jest podobny.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie początkowo może prowadzić do hipoglikemii, a następnie wywołać hiperglikemię. Ze względu na cechy przedłużonego uwalniania tego produktu leczniczego można się spodziewać poziomów szczytowych hormonu wzrostu około 15 godzin po wstrzyknięciu, patrz punkt 5.2. Długotrwałe przedawkowanie może spowodować objawy gigantyzmu i (lub) akromegalii odpowiadające znanym skutkom nadmiaru hGH.

Leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Nie ma antidotum na przedawkowanie somatropiny. Po przedawkowaniu zaleca się monitorowanie czynności tarczycy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi, somatropina i agoniści, kod ATC: H01AC01

Somatropina zawarta w tym produkcie leczniczym jest hormonem polipeptydowym syntetyzowanym z rekombinowanego DNA. Składa się z 191 aminokwasów, a jego masa cząsteczkowa wynosi 22 125 daltonów. Sekwencja aminokwasowa substancji czynnej jest identyczna z sekwencją hGH wytwarzanego w przysadce. Zawarta w tym produkcie leczniczym somatropina jest syntetyzowana w komórkach drożdży (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mechanizm działania

Działanie biologiczne somatropiny jest równoważne z działaniem hGH wytwarzanego w przysadce.

Somatropina sprzyja ona syntezie białek komórkowych i retencji azotu. Najbardziej widocznym skutkiem działania somatropiny u dzieci jest pobudzanie płytek wzrostowych kości długich.

Działanie farmakodynamiczne

Somatropina stymuluje metabolizm tłuszczów; zwiększa stężenie w osoczu kwasów tłuszczowych i cholesterolu transportowanego przez lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL), zmniejsza również stężenie cholesterolu całkowitego w osoczu.

Leczenie somatropiną korzystnie wpływa na skład ciała u pacjentów z GHD, przy czym zapasy tłuszczu ulegają zmniejszeniu, a beztłuszczowa masa ciała wzrasta. Leczenie długoterminowe pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu zwiększa gęstość mineralną kości.

Somatropina może wywołać oporność na insulinę. Duże dawki somatropiny mogą niekorzystnie wpływać na tolerancję glukozy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo i skuteczność u osób dorosłych z GHD poddano ocenie w randomizowanym, kontrolowanym placebo, prowadzonym w grupach równoległych, wieloośrodkowym badaniu III fazy z podwójnie ślepą próbą. To kluczowe badanie III fazy obejmowało 151 dorosłych pacjentów z GHD o początku w wieku dorosłym lub w dzieciństwie i było prowadzone przez 6 miesięcy. Po 6 miesiącach leczenia cotygodniowego produktem leczniczym Somatropin Biopartners wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie masy tłuszczu o 1,6 kg w grupie leczonej produktem leczniczym Somatropin Biopartners w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Podobną poprawę zaobserwowano odnośnie drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności, tj. wzrostu beztłuszczowej masy ciała, stężenia IGF-I w surowicy i SDS IGF-I. Efekty były utrzymane przez 6 miesięcy okresu obserwacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wielokrotnym podaniu podskórnym co tydzień średniej dawki wynoszącej 4,4 mg somatropiny o przedłużonym uwalnianiu dorosłym z GHD, wartości C_{max} i T_{max} stężenia ludzkiego hormonu wzrostu (ang. human growth hormone, hGH) w osoczu wyniosły odpowiednio około 4,5 ng/ml i 15 h. Widoczny końcowy okres półtrwania wynosił u dorosłych około 16,8 h, prawdopodobnie odzwierciedlając powolną absorpcję z miejsca wstrzyknięcia.

Po podaniu produktu leczniczego Somatropin Biopartners T_{max} wystąpił później, a okres półtrwania był dłuższy niż przy uprzednim podawaniu raz dziennie bezpośrednich produktów uwalniających tym samym pacjentom, co odzwierciedla wolniejsze i bardziej przedłużone uwalnianie hormonu wzrostu z miejsca wstrzyknięcia produktu leczniczego Somatropin Biopartners.

Dystrybucja

Nie odnotowano akumulacji hGH po wielokrotnym podawaniu tego produktu leczniczego.

Metabolizm/Eliminacja

hGH podlega metabolizmowi w postaci klasycznego katabolizmu białek zarówno w wątrobie, jak i w nerkach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania niekliniczne dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki przeprowadzone na psach i młodych małpach wykazały, że produkt leczniczy Somatropin Biopartners w przedłużony sposób wyzwał rekombinowany hGH, zwiększając stężenie IGF-I w surowicy przez dłuższy okres czasu wynoszący do 5-6 dni.

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania na zwierzętach dotyczące tego produktu leczniczego nie są wystarczające, aby w pełni ocenić potencjał toksycznego wpływu na rozród. W badaniach oceniających toksyczny wpływ na rozród, przeprowadzonych z zastosowaniem innych produktów zawierających somatropinę, nie znaleziono dowodów zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych wobec zarodka lub płodu. Podawanie dawek przekraczających dawki terapeutyczne u człowieka wykazało niekorzystny wpływ na funkcje rozrodcze u samców i samic szczurów oraz u samców psów, być może ze względu na zakłócenie regulacji hormonalnej. U królików i małp nie obserwowano działań niepożądanych.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań nad działaniem rakotwórczym produktu leczniczego Somatropin Biopartners. Nie przeprowadzono konkretnych badań dotyczących miejscowej tolerancji u zwierząt po wstrzyknięciu podskórnym, lecz dostępne dane z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały obrzęk i naciek zapalny w miejscu wstrzyknięcia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

hialuronian sodu

fosfolipidy jaj

sodu diwodorofosforan bezwodny

disodu fosforan bezwodny

Rozpuszczalnik:

trójglicerydy średniołańcuchowe

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po odtworzeniu: Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek: fiolka (szkło typu I) zamknięta gumowym korkiem (butyl) i jasnoniebieskim zrywanym wieczkiem (aluminium i tworzywo sztuczne).

Rozpuszczalnik: fiolka (szkło typu I) zamknięta gumowym korkiem (butyl) i zrywanym wieczkiem (aluminium i tworzywo sztuczne).

Każda fiolka z proszkiem dostarcza 7 mg somatropiny; każda fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 1,5 ml płynu.

Wielkość opakowania: 4 fiołki proszku i 4 fiołki rozpuszczalnika.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Odtworzenie (rekonstytucja)

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners 7 mg należy odtworzyć w 0,9 ml rozpuszczalnika.

Zawiesina powinna mieć wygląd jednolity i biały.

Fiolka zawiera nadmiar proszku somatropiny, co umożliwia pobranie do maksymalnie 7 mg (0,7 ml zawiesiny) somatropiny po odtworzeniu zawiesiny.

Każda fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użytku.

Odtwarzać i rozcieńczać zawiesinę należy z zachowaniem aseptyki, aby zapewnić jałowość przygotowanej zawiesiny. Ogrzać fiolkę z rozpuszczalnikiem do temperatury pokojowej, a fiolkę z proszkiem opukać i wytrząsnąć, aby zapewnić swobodne poruszanie się proszku. Po zdjęciu zabezpieczających wieczek z góry obu fiolek oczyścić gumowe korki wacikiem nasączonym alkoholem. Do pobierania płynu z fiolek używać skalowanej strzykawki o pojemności 1 ml z igłą o rozmiarze 19 lub grubszą. Napełnić strzykawkę powietrzem o objętości równej objętości rozpuszczalnika, która ma być wstrzyknięta, i wstrzyknąć powietrze do fiolek z rozpuszczalnikiem w celu ułatwienia pobrania rozpuszczalnika. Obrócić fiolkę do góry dnem wraz z włożoną strzykawką i umieścić końcówkę igły w rozpuszczalniku. Delikatnie postukać w strzykawkę, aby usunąć pęcherzyki powietrza. Delikatnie wciskać tłok aż do usunięcia wszystkich pęcherzyków ze strzykawki i z igły. Napełnić strzykawkę odpowiednią objętością rozpuszczalnika do wstrzykiwań, jak podano powyżej, a następnie wyjąć igłę z fiolek. Nie używać reszty rozpuszczalnika do przygotowania następnego zastrzyku.

Przyciskając igłę do wewnętrznej ściany fiolek, wstrzyknąć całą zawartość strzykawki do fiolek z proszkiem. Bez dotykania zewnętrznej strony gumowego korka energicznie obracać fiolkę aż do zupełnego wymieszania jej zawartości. Zazwyczaj trwa to około 60 sekund, ale może trwać nawet do 90 sekund. Zakończyć obracanie dopiero wtedy, gdy zawiesina ma wygląd jednolicie białą i rozproszył się cały proszek z dna. Po odtworzeniu natychmiast zużyć produkt leczniczy, zanim zawiesina osiadzie. Jeśli zawiesina nie zostanie natychmiast zużyta, przed wstrzyknięciem należy ją ponownie odtworzyć poprzez obracanie fiolek. Pobrać odpowiednią objętość zawiesiny do jałowej strzykawki za pomocą jałowej igły o rozmiarze 26 w następujący sposób: obrócić fiolkę do góry dnem z włożoną strzykawką i umieścić końcówkę igły w zawieszynie, którą należy powoli pobierać. Delikatnie postukać w strzykawkę, aby usunąć pęcherzyki powietrza. Proszek powinien być dokładnie wymieszany z rozpuszczalnikiem bezpośrednio przed podaniem. Trzymać strzykawkę końcówką do góry i delikatnie przycisnąć tłok aż do pojawienia się małej kropli zawiesiny na końcu igły. Oczyścić miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem i wstrzyknąć zawiesinę w ciągu 5 sekund.

Szczegółowe informacje na temat sposobu podawania tego produktu leczniczego przedstawiono w punkcie 3 ulotki dla pacjenta.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/849/003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 sierpnia 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Somatropin Biopartners 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka dostarcza 10 mg somatropiny* (co odpowiada 30 j.m.).

Po rekonstytucji 0,5 ml zawiesiny zawierają 10 mg somatropiny (20 mg/ml).

*wytwarzanej przez *Saccharomyces cerevisiae* z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Biały lub prawie biały proszek. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, oleistym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners jest wskazany u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat w terapii długoterminowej zaburzeń wzrostu wynikających z niedostatecznego wydzielania endogennego hormonu wzrostu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Diagnostykę i leczenie tym produktem leczniczym powinni rozpocząć i monitorować lekarze odpowiednio doświadczeni w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu (GHD).

Dawkowanie

Zalecana i maksymalna dawka wynosi 0,5 mg/kg/tydzień i nie powinna być przekraczana. W przypadku dzieci produkt leczniczy Somatropin Biopartners należy podawać podskórnie w stężeniu 20 mg/ml. Instrukcja dawkowania, patrz tabela poniżej.

Zaleca się nie przekraczać maksymalnej objętości iniekcji wynoszącej 1 ml na miejsce wstrzyknięcia, co odpowiada dawce 20 mg somatropiny.

Dla stosowania u dzieci cięższych niż 20 kg dostępny jest produkt leczniczy Somatropin Biopartners 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

U dzieci cięższych niż 40 kg można stosować dwie fiołki (fiołkę o zawartości 10 mg i o zawartości 20 mg lub dwie fiołki po 20 mg) w zależności od masy ciała, jak wskazano w poniższej tabeli. Maksymalna objętość iniekcji na miejsce wstrzyknięcia nie powinna przekraczać 1 ml. W związku z tym, u dzieci o masie ciała większej niż 40 kg należy podzielić całkowitą objętość iniekcji na równe części pomiędzy dwoma miejscami wstrzyknięcia, ponieważ konieczne jest więcej niż 1 ml zawiesiny.

Przeliczenie masy ciała pacjenta na dawkę, liczba fiolek, całkowita objętość wstrzyknięcia i liczba zastrzyków u dzieci i młodzieży

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka (mg)	Fiołki i rozpuszczalnik wyznaczone dla jednej dawki*	Objętość wstrzyknięcia (ml)	Liczba wstrzyknięć na dawkę
4	2	zawartość jednej fiołki 10 mg odtworzona w 0,7 ml rozpuszczalnika	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	zawartość jednej fiołki 20 mg odtworzona w 1,2 ml rozpuszczalnika	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	zawartość jednej fiołki 10 mg odtworzona w 0,7 ml rozpuszczalnika oraz zawartość jednej fiołki 20 mg odtworzona w 1,2 ml rozpuszczalnika	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	zawartość dwóch fiolek 20 mg, każda odtworzona w 1,2 ml rozpuszczalnika	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	

* Każda fiołka zawiera nadmiar proszku somatropiny, co umożliwia pobranie wymaganej ilości somatropiny po odtworzeniu (patrz punkt 6.6).

Należy kontynuować stosowanie tego produktu leczniczego aż do osiągnięcia końcowego wzrostu lub do zamknięcia nasad kości długich.

W przypadku gdy GHD o początku w dzieciństwie trwa do okresu dojrzewania, leczenie należy kontynuować aż do osiągnięcia stanu pełnego rozwoju somatycznego (np. składu ciała, masy kości). W celach monitoringu jednym z celów terapeutycznych w okresie przejściowym jest osiągnięcie normalnej szczytowej masy kostnej zdefiniowanej jako wskaźnik $T > -1$ (tj. standaryzowana do średniej szczytowej masy kostnej mierzonej za pomocą rentgenowskiej densytometrii kostnej o podwójnej energii z uwzględnieniem płci i pochodzenia etnicznego). Po osiągnięciu normalnej szczytowej masy kostnej należy zmienić podawany produkt leczniczy na Somatropin Biopartners dla dorosłych, o ile jest to wskazane z klinicznego punktu widzenia, i należy stosować się do zaleceń dotyczących dawkowania u dorosłych.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek/wątroby

Brak dostępnych informacji na temat pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, dlatego nie można udzielić szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 2 lat)

Produktu leczniczego Somatropin Biopartners nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Sposób podawania

Przed dopuszczeniem do wykonywania (np. samemu sobie) wstrzyknięć pacjent lub opiekun powinien przejść szkolenie zapewniające rozumienie procedury podawania leku.

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners podaje się podskórnie raz na tydzień. Wstrzyknięcie należy wykonać natychmiast po odtworzeniu (rekonstytucji) zawiesiny.

Wstrzyknięcie podskórne należy podawać zawsze o tej samej porze dnia, aby ulepszyć stosowanie się pacjenta do przyjmowania leku, a miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać, aby zapobiec lipoatrofii.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nie wolno stosować somatropiny, jeśli stwierdzono aktywność nowotworu. Przed rozpoczęciem leczenia hormonem wzrostu guzy śródczaszkowe muszą być nieaktywne, a terapia przeciwnowotworowa zakończona. W przypadku stwierdzenia (ponownego) wzrostu nowotworu należy przerwać leczenie.
- Nie wolno stosować somatropiny do pobudzania wzrostu u dzieci z zamkniętymi nasadami kości długich.
- Nie wolno rozpoczynać leczenia somatropiną u pacjentów z ostrymi chorobami zagrażającymi życiu w wyniku powikłań po operacji na otwartym sercu, po operacjach brzusznych i po urazach wielonarządowych, z ostrą niewydolnością oddechową lub podobnymi chorobami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nowotwory złośliwe

Pacjentów z nowotworami złośliwymi w historii choroby należy zbadać rutynowo w celu wykrycia progresji lub nawrotu choroby.

U dzieci i młodzieży nie ma dowodów, że terapia zastępcza hormonem wzrostu wpływa na częstość nawrotów lub odrost nowotworów wewnątrzczaszkowych, niemniej jednak standardowa praktyka kliniczna wymaga regularnego obrazowania przysadki u pacjentów z historią patologii przysadki. Przed wszczęciem terapii zastępczej hormonem wzrostu u tych pacjentów zaleca się przeprowadzić badania przesiewowe.

Istnieje zwiększone ryzyko, że u dzieci i młodzieży z przebytymi nowotworami złośliwymi może powstać drugi nowotwór podczas leczenia hormonem wzrostu, zwłaszcza jeśli leczenie pierwotnego nowotworu złośliwego obejmuje radioterapię. Przed rozpoczęciem terapii takich pacjentów należy poinformować o zagrożeniach.

Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe

W przypadku wystąpienia silnych lub nawracających bólów głowy, zaburzeń widzenia, nudności i (lub) wymiotów zaleca się wykonanie badania dna oka ze zwróceniem uwagi na występowanie tarczy zastoinowej. W razie potwierdzenia tarczy zastoinowej należy brać pod uwagę rozpoznanie łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego i ewentualnie zaprzestać podawania hormonu wzrostu. Obecnie nie ma wystarczających danych, które byłyby pomocne w podejmowaniu decyzji o dalszym sposobie leczenia pacjentów, u których nadciśnienie śródczaszkowe ustąpiło. Jeśli powraca się do podawania hormonu wzrostu, pacjentów należy starannie obserwować, czy nie występują u nich objawy nadciśnienia śródczaszkowego.

Wrażliwość na insulinę

Ponieważ ludzki hormon wzrostu (ang. human growth hormone, hGH) może wywoływać oporność na insulinę i hiperglikemię, pacjentów leczonych tym produktem leczniczym należy monitorować pod kątem objawów nietolerancji glukozy. U pacjentów z cukrzycą może istnieć konieczność zmiany dawkowania leków przeciwcukrzycowych po rozpoczęciu leczenia somatropiną. Pacjentów z cukrzycą, nietolerancją glukozy lub obecnością dodatkowych czynników ryzyka cukrzycy należy ściśle obserwować w trakcie leczenia somatropiną.

Czynność tarczycy

Hormon wzrostu nasila obwodową konwersję T4 do T3, wynikiem tego może być zmniejszenie stężenia T4 z równoczesnym zwiększeniem stężenia T3 w surowicy. Po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu niedoczynność tarczycy może rozwijać się u pacjentów z ośrodkową subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Brak odpowiedniego leczenia niedoczynności tarczycy może uniemożliwić optymalną odpowiedź na somatropinę.

U pacjentów z niedoczynnością przysadki leczonych tyroksyną w ramach terapii zastępczej może wystąpić nadczynność przysadki. Z tego względu u wszystkich pacjentów należy ściśle monitorować czynność tarczycy.

Czynność nadnerczy

U pacjentów z narządowym GHD lub idiopatyczną wielohormonalną niedoczynnością przysadki leczenie hormonem wzrostu może sprzyjać rozwojowi niewydolności nadnerczy i potencjalnie kończących się zgonem przełomów nadnerczowych. Istotne jest zatem, aby ocenić wyjściowe i stresowe dawki glukokortykosteroidów, które ewentualnie należy dostosować po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu.

Inne środki ostrożności

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany do leczenia pacjentów z zaburzeniami wzrostu z powodu zespołu Pradera-Williego, chyba że mają oni również rozpoznanie GHD. Donoszono o przypadkach bezdechu sennego i nagłego zgonu po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu u pacjentów z zespołem Pradera-Williego, u których występował jeden lub kilka z następujących czynników ryzyka:

ciężka otyłość, obturacja górnych dróg oddechowych lub bezdech senny w wywiadzie, lub niezidentyfikowane zakażenie układu oddechowego.

Po przypadkowym podaniu domięśniowym może wystąpić hipoglikemia.

U dzieci i młodzieży z zaburzeniami endokrynologicznymi, w tym z GHD, może częściej wystąpić wysunięcie nasad głowy kości udowej. Każde dziecko, które zaczęło utykać w trakcie leczenia hormonem wzrostu, należy poddać odpowiedniej ocenie.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki cotygodniowej u dzieci (czyli 0,5 mg/kg/tydzień), gdyż w tej grupie pacjentów istnieje ograniczone doświadczenie z wyższymi dawkami.

Białaczka

Białaczkę odnotowano u małej liczby pacjentów z GHD, z których część leczono somatropiną. Nie ma jednak dowodów, że zwiększa się częstość występowania białaczki u pacjentów bez czynników predyspozycji, otrzymujących hormon wzrostu.

Skolioza

U pacjentów, którzy doświadczają szybkiego wzrostu, może wystąpić progresja skoliozy. Ponieważ somatropina zwiększa tempo wzrostu, pacjentów z przebytą skoliozą leczonych somatropiną należy monitorować w kierunku progresji skoliozy. Nie wykazano, że somatropina zwiększa częstość występowania lub stopień ciężkości skoliozy.

Przeciwciała

U niektórych pacjentów mogą powstać przeciwciała przeciwko temu produktowi leczniczemu. Produkt leczniczy Somatropin Biopartners doprowadził do powstania przeciwciał u około 33% pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Aktywność wiązania tych przeciwciał jest niska i nie powiązano żadnych następstw klinicznych z ich powstawaniem. U pacjentów z niewyjaśnionym inaczej brakiem odpowiedzi wzrostowej można rozważyć przeprowadzenie badań na obecność przeciwciał przeciwko somatropinie.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje związane z miejscem wstrzyknięcia, przeważnie obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zgłaszano u około 43% dzieci i młodzieży. Kilku pacjentów przerwało leczenie z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia, patrz punkt 4.8.

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nadmierne leczenie glukokortykosteroidami hamuje działanie hGH promujące wzrost. U pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie glukokortykosteroidami należy starannie dostosować dawkę w celu uniknięcia efektu hamowania wzrostu.

Hormon wzrostu nasila obwodową konwersję tyroksyny (T4) do trójjodotyroniny (T3), co może zdemaskować ośrodkową niedoczynność tarczycy. W związku z tym może być potrzebne rozpoczęcie lub dostosowanie terapii zastępczej tyroksyną.

Hormon wzrostu zmniejsza konwersję kortyzonu do kortyzolu i może ujawnić wcześniej nierozpoznaną ośrodkową niedoczynność nadnerczy lub spowodować nieskuteczność małych dawek glukokortykosteroidów podawanych w terapii zastępczej.

Pacjentów z cukrzycą stosujących insulinę należy uważnie monitorować podczas leczenia somatropiną. Ponieważ hGH może wywoływać oporność na insulinę, może być konieczne dostosowanie dawki insuliny.

Podawanie somatropiny może zwiększyć klirens związków, o których wiadomo, że są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450. Może wzrastać klirens substancji metabolizowanych przez izoenzym 3A4 cytochromu P450 (np. steroidów płciowych, kortykosteroidów, leków przeciwdrgawkowych i cyklosporyny), co prowadzi do obniżenia stężenia tych związków w osoczu. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w okresie ciąży. Bardzo ograniczona liczba danych dotyczących narażenia na działanie innych preparatów zawierających somatropinę we wczesnym okresie ciąży nie wskazała na niekorzystny wynik ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Podczas prawidłowej ciąży, poziom przysadkowego hormonu wzrostu zmniejsza się znacząco po 20 tygodniach ciąży i zostaje prawie całkowicie zastąpiony przez łożyskowy hormon wzrostu po 30. tygodniu. W związku z tym jest mało prawdopodobne, że dalsze leczenie substytucyjne somatropiną jest konieczne u kobiet z niedoborem hormonu wzrostu w trzecim trymestrze ciąży. Produkt leczniczy Somatropin Biopartners nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Somatropin Biopartners u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy somatropina lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego; tym niemniej wchłanianie nienaruszonych białek z żołądka i jelit niemowlęcia wydaje się być mało prawdopodobne. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tego produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach z zastosowaniem innych preparatów zawierających somatropinę wykazały działania niepożądane, ale dostępne dane niekliniczne są uznawane za niewystarczające do wyciągnięcia ostatecznych wniosków na temat stosowania u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Somatropina nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne objęły około 530 pacjentów leczonych produktem leczniczym Somatropin Biopartners. Gdy wystąpiły działania niepożądane, były one zazwyczaj przemijające, a ich nasilenie było łagodne do umiarkowanego. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Somatropin Biopartners zasadniczo odpowiada znanemu profilowi bezpieczeństwa codziennego zastosowania hormonu

wzrostu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z miejscem wstrzyknięcia, obrzęki obwodowe, bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów, parestezje, niedoczynność tarczycy i zmniejszone stężenie wolnej tyroksyny.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas leczenia produktem leczniczym Somatropin Biopartners w 12-miesięcznym kontrolowanym porównawczym badaniu klinicznym z udziałem 178 nieleczonych dotąd dzieci z zaburzeniami wzrostu wynikającymi z niedostatecznego wydzielania endogennego hormonu wzrostu oraz w badaniu mającym na celu ustalenie dawki. Dodatkowe zgłoszenia na podstawie opublikowanych informacji o codziennym zastosowaniu hormonu wzrostu są oznaczone gwiazdkami.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo często: wytwarzanie przeciwciał przeciwko hormonowi wzrostu (33%), patrz punkt „Opisy wybranych działań niepożądanych”, podpunkt „Immunogenność”

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: nadmierny poziom kortykoidów (7,7%), niedoczynność tarczycy (2,2%) niewydolność kory nadnerczy (3,3%), niedoczynność tarczycy wtórna do niedoboru TSH (2,6%), zmniejszenie stężenia wolnej tyroksyny (4,4%), wzrost stężenia TSH we krwi (2,2%)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: łagodna hiperglikemia*

Nieznana: oporność na insulinę*

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: bezsenność*

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy (4,4%), ospałość (1,1%), zawroty głowy (2,6%)

Rzadko: parestezje*

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: nadciśnienie*

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: wymioty (1,1%), ból brzucha (1,1%)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: zaburzenia pigmentacji (1,1%)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle stawów (1,1%), bóle kończyn (5,1%)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: ginekomastia*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (30,8%)

Często: ból w miejscu wstrzyknięcia (9,9%), przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia (8,8%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (7,7%), guzki w miejscu wstrzyknięcia (4,4%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (1,1%), ciepło w miejscu wstrzyknięcia (1,1%), gorączka (2,6%), obrzęk (miejscowy i uogólniony)*

Badania diagnostyczne

Często: zmniejszone stężenie kortyzolu we krwi (2,2%)

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u dzieci były reakcje związane z miejscem wstrzyknięcia, większość z nich o łagodnym do umiarkowanego nasilenia. Kilku pacjentów przerwało leczenie z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Immunogenność

W kluczowym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży zaobserwowano u 33% pacjentów odpowiedź immunologiczną na somatropinę podczas dwóch lub więcej kolejnych wizyt. Nie odnotowano wpływu na bezpieczeństwo lub skuteczność. Jest mało prawdopodobne, że odpowiedź immunologiczna na leczenie produktem leczniczym Somatropin Biopartners mają znaczenie kliniczne.

W odniesieniu do przeciwciał przeciwko białkom komórek gospodarza, u niektórych pacjentów leczonych tym produktem leczniczym stwierdzono niskie miana przeciwciał przeciwko białkom *S. cerevisiae*, podobne do mian występujących u normalnej populacji nieleczonej. Tworzenie takich przeciwciał o niskiej zdolności wiązania jest klinicznie mało istotne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie początkowo może prowadzić do hipoglikemii, a następnie wywołać hiperglikemię. Ze względu na cechy przedłużonego uwalniania tego produktu leczniczego można się spodziewać poziomów szczytowych hormonu wzrostu około 15 godzin po wstrzyknięciu, patrz punkt 5.2. Długotrwałe przedawkowanie może spowodować objawy gigantyzmu i (lub) akromegalii odpowiadające znanym skutkom nadmiaru hGH.

Leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Nie ma antidotum na przedawkowanie somatropiny. Po przedawkowaniu zaleca się monitorowanie czynności tarczycy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi, somatropina i agoniści, kod ATC: H01AC01

Somatropina zawarta w tym produkcie leczniczym jest hormonem polipeptydowym syntetyzowanym z rekombinowanego DNA. Składa się z 191 aminokwasów, a jego masa cząsteczkowa wynosi 22 125 daltonów. Sekwencja aminokwasowa substancji czynnej jest identyczna z sekwencją hGH wytwarzanego w przysadce. Zawarta w tym produkcie leczniczym somatropina jest syntetyzowana w komórkach drożdży (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mechanizm działania

Działanie biologiczne somatropiny jest równoważne z działaniem hGH wytwarzanego w przysadce.

Najbardziej widocznym skutkiem działania somatropiny u dzieci jest pobudzanie płytek wzrostowych kości długich. Dodatkowo sprzyja ona syntezie białek komórkowych i retencji azotu.

Działanie farmakodynamiczne

Somatropina stymuluje metabolizm tłuszczów; zwiększa stężenie w osoczu kwasów tłuszczowych i cholesterolu transportowanego przez lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL), zmniejsza również stężenie cholesterolu całkowitego w osoczu.

Leczenie somatropiną korzystnie wpływa na skład ciała u pacjentów z GHD, przy czym zapasy tłuszczu ulegają zmniejszeniu, a beztłuszczowa masa ciała wzrasta. Leczenie długoterminowe pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu zwiększa gęstość mineralną kości.

Somatropina może wywołać oporność na insulinę. Duże dawki somatropiny mogą niekorzystnie wpływać na tolerancję glukozy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W randomizowanym, prowadzonym w grupach równoległych, wielośrodkowym badaniu III fazy randomizowano 178 dzieci w wieku od 3 do 12 lat z narządowym i (lub) idiopatycznym GHD do grupy otrzymującej produkt leczniczy Somatropin Biopartners podawany co tydzień (0,5 mg/kg/tydzień) lub otrzymującej podawany codziennie rekombinowany hGH (0,03 mg/kg/dzień) przez 12 miesięcy. Wyniki wykazały, że produkt leczniczy Somatropin Biopartners podawany co tydzień nie miał gorszych wyników niż podawany codziennie rekombinowany hGH w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego prędkości wzrostu po 12 miesiącach. Podobne wyniki uzyskano w odniesieniu do pozostałych parametrów, ocenionych łącznie z SDS (wskaźnik odchylenia standardowego) wzrostu, dojrzewaniem kości, IGF-I i IGF BP-3. U dzieci otrzymujących produkt leczniczy Somatropin Biopartners zaobserwowano większą częstość występowania (nie będących poważnymi) reakcji w miejscu wstrzyknięcia i większą częstość powstawania (nie neutralizujących) przeciwciał przeciwko somatropinie w porównaniu z dziećmi, które codziennie otrzymywały rekombinowany hormon wzrostu (patrz także punkty 4.4 i 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wielokrotnym podaniu podskórnym co tydzień średniej dawki wynoszącej 0,5 mg/kg somatropiny o przedłużonym uwalnianiu dzieciom przed okresem pokwitania z GHD, wartości C_{max} i T_{max} stężenia hGH w osoczu wyniosły odpowiednio około 60,7 ng/ml i 12,0 h. Ogólnie rzecz biorąc, u dzieci przed okresem pokwitania z GHD, C_{max} i AUC wzrosły w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,2 do 0,7 mg/kg. Widoczny końcowy okres półtrwania wynosił u dzieci około 7,4 h, prawdopodobnie odzwierciedlając powolną absorpcję z miejsca wstrzyknięcia.

Po podaniu produktu leczniczego Somatropin Biopartners T_{max} wystąpił później, a okres półtrwania był dłuższy niż przy uprzednim podawaniu raz dziennie bezpośrednich produktów uwalniających tym samym pacjentom, co odzwierciedla wolniejsze i bardziej przedłużone uwalnianie hormonu wzrostu z miejsca wstrzyknięcia produktu leczniczego Somatropin Biopartners.

Dystrybucja

Nie odnotowano akumulacji hGH po wielokrotnym podawaniu tego produktu leczniczego.

Metabolizm/Eliminacja

HGH podlega metabolizmowi w postaci klasycznego katabolizmu białek zarówno w wątrobie, jak i w nerkach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania niekliniczne dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki przeprowadzone na psach i młodych małpach wykazały, że produkt leczniczy Somatropin Biopartners w przedłużony sposób wyzwalal rekombinowany hGH, zwiększając stężenie IGF-I w surowicy przez dłuższy okres czasu wynoszący do 5-6 dni.

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania na zwierzętach dotyczące tego produktu leczniczego nie są wystarczające, aby w pełni ocenić potencjał toksycznego wpływu na rozród. W badaniach oceniających toksyczny wpływ na rozród, przeprowadzonych z zastosowaniem innych produktów zawierających somatropinę, nie znaleziono dowodów zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych wobec zarodka lub płodu. Podawanie dawek przekraczających dawki terapeutyczne u człowieka wykazało niekorzystny wpływ na funkcje rozrodcze u samców i samic szczurów oraz u samców psów, być może ze względu na zakłócenie regulacji hormonalnej. U królików i małp nie obserwowano działań niepożądanych.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań nad działaniem rakotwórczym produktu leczniczego Somatropin Biopartners. Nie przeprowadzono konkretnych badań dotyczących miejscowej tolerancji u zwierząt po wstrzyknięciu podskórnym, lecz dostępne dane z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały obrzęk i nacieki zapalne w miejscu wstrzyknięcia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

hialuronian sodu

fosfolipidy jaj

sodu diwodorofosforan bezwodny

disodu fosforan bezwodny

Rozpuszczalnik:

trójglicerydy średniołańcuchowe

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po odtworzeniu: Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek: fiolka (szkło typu I) zamknięta gumowym korkiem (butyl) i jasnozielonym zrywaniem wieczkiem (aluminium i tworzywo sztuczne). Rozpuszczalnik: fiolka (szkło typu I) zamknięta gumowym korkiem (butyl) i zrywaniem wieczkiem (aluminium i tworzywo sztuczne).

Każda fiolka z proszkiem dostarcza 10 mg somatropiny; każda fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 1,5 ml płynu.

Wielkości opakowania:

1 fiolka proszku i 1 fiolka rozpuszczalnika.

4 fiołki proszku i 4 fiołki rozpuszczalnika

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Odtworzenie (rekonstytucja)

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners 10 mg należy odtworzyć w 0,7 ml rozpuszczalnika.

Zawiesina powinna mieć wygląd jednolity i biały.

Fiolka po 10 mg zawiera nadmiar proszku somatropiny, co umożliwia pobranie do maksymalnie 10 mg (0,5 ml zawiesiny) somatropiny po odtworzeniu zawiesiny.

Każda fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użytku.

Odtwarzać i rozcieńczać zawiesinę należy z zachowaniem aseptyki, aby zapewnić jałowość przygotowanej zawiesiny. Ogrzać fiolkę z rozpuszczalnikiem do temperatury pokojowej, a fiolkę z proszkiem opukać i wytrząsnąć, aby zapewnić swobodne poruszanie się proszku. Po zdjęciu zabezpieczających wieczek z góry obu fiołek oczyścić gumowe korki wacikiem nasączonym alkoholem. Do pobierania płynu z fiołki używać skalowanej strzykawki o pojemności 1 ml z igłą o rozmiarze 19 lub grubszą. Napęłnić strzykawkę powietrzem o objętości równej objętości rozpuszczalnika, która ma być wstrzyknięta, i wstrzyknąć powietrze do fiołki z rozpuszczalnikiem w celu ułatwienia pobrania rozpuszczalnika. Obrócić fiolkę do góry dnem wraz z włożoną strzykawką i umieścić końcówkę igły w rozpuszczalniku. Delikatnie postukać w strzykawkę, aby usunąć pęcherzyki powietrza. Delikatnie wciskać tłok aż do usunięcia wszystkich pęcherzyków ze strzykawki i z igły. Napęłnić strzykawkę odpowiednią objętością rozpuszczalnika do wstrzykiwań, jak podano powyżej, a następnie wyjąć igłę z fiołki. Nie używać reszty rozpuszczalnika do przygotowania następnego zastrzyku.

Przyciskając igłę do wewnętrznej ściany fiołki, wstrzyknąć całą zawartość strzykawki do fiołki z proszkiem. Bez dotykania zewnętrznej strony gumowego korka energicznie obracać fiolkę aż do zupełnego wymieszania jej zawartości. Zazwyczaj trwa to około 60 sekund, ale może trwać nawet do 90 sekund. Zakończyć obracanie dopiero wtedy, gdy zawiesina ma wygląd jednolitej białej i rozproszył się cały proszek z dna. Po odtworzeniu natychmiast zużyć produkt leczniczy, zanim zawiesina osiadzie. Jeśli zawiesina nie zostanie natychmiast zużyta, przed wstrzyknięciem należy ją ponownie odtworzyć poprzez obracanie fiołki. Pobrać odpowiednią objętość zawiesiny do jałowej strzykawki za pomocą jałowej igły o rozmiarze 26 w następujący sposób: obrócić fiolkę do góry dnem z włożoną strzykawką i umieścić końcówkę igły w zawieszynie, którą należy powoli pobierać.

Delikatnie postukać w strzykawkę, aby usunąć pęcherzyki powietrza. Proszek powinien być dokładnie wymieszany z rozpuszczalnikiem bezpośrednio przed podaniem.

Trzymać strzykawkę końcówką do góry i delikatnie przycisnąć tłok aż do pojawienia się małej kropli zawiesiny na końcu igły. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem i wstrzyknąć zawiesinę w ciągu 5 sekund.

Szczegółowe informacje na temat sposobu podawania tego produktu leczniczego przedstawiono w punkcie 3 ulotki dla pacjenta.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 sierpnia 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Somatropin Biopartners 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka dostarcza 20 mg somatropiny* (co odpowiada 60 j.m.).

Po rekonstytucji 1 ml zawiesiny zawierają 20 mg somatropiny (20 mg/ml).

*wytwarzanej przez *Saccharomyces cerevisiae* z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Biały lub prawie biały proszek. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, oleistym płynem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners jest wskazany u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat w terapii długoterminowej zaburzeń wzrostu wynikających z niedostatecznego wydzielania endogennego hormonu wzrostu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Diagnostykę i leczenie tym produktem leczniczym powinni rozpocząć i monitorować lekarze odpowiednio doświadczeni w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu (GHD).

Dawkowanie

Zalecana i maksymalna dawka wynosi 0,5 mg/kg/tydzień i nie powinna być przekraczana. W przypadku dzieci produkt leczniczy Somatropin Biopartners należy podawać podskórnie w stężeniu 20 mg/ml. Instrukcja dawkowania, patrz tabela poniżej.

Zaleca się nie przekraczać maksymalnej objętości iniekcji wynoszącej 1 ml na miejsce wstrzyknięcia, co odpowiada dawce 20 mg somatropiny.

Dla stosowania u dzieci do 20 kg masy ciała dostępny jest produkt leczniczy Somatropin Biopartners 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Maksymalna ilość somatropiny dająca się uzyskać z jednej fiolki zawiesiny to 20 mg, co wystarcza do

podawania dzieciom do 40 kg masy ciała. U dzieci cięższych niż 40 kg można stosować dwie fiołki (fiołkę o zawartości 10 mg i o zawartości 20 mg lub dwie fiołki po 20 mg) w zależności od masy ciała, jak wskazano w poniższej tabeli. Maksymalna objętość iniekcji na miejsce wstrzyknięcia nie powinna przekraczać 1 ml. W związku z tym, u dzieci o masie ciała większej niż 40 kg należy podzielić całkowitą objętość iniekcji na równe części pomiędzy dwoma miejscami wstrzyknięcia, ponieważ konieczne jest więcej niż 1 ml zawiesiny.

Przeliczenie masy ciała pacjenta na dawkę, liczba fiolek, całkowita objętość wstrzyknięcia i liczba zastrzyków u dzieci i młodzieży

Masa ciała pacjenta (kg)	Dawka (mg)	Fiołki i rozpuszczalnik wyznaczone dla jednej dawki*	Objętość wstrzyknięcia (ml)	Liczba wstrzyknięć na dawkę
4	2	zawartość jednej fiołki 10 mg odtworzona w 0,7 ml rozpuszczalnika	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	zawartość jednej fiołki 20 mg odtworzona w 1,2 ml rozpuszczalnika	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	zawartość jednej fiołki 10 mg odtworzona w 0,7 ml rozpuszczalnika oraz zawartość jednej fiołki 20 mg odtworzona w 1,2 ml rozpuszczalnika	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	zawartość dwóch fiolek 20 mg, każda odtworzona w 1,2 ml rozpuszczalnika	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	

* Każda fiołka zawiera nadmiar proszku somatropiny, co umożliwia pobranie wymaganej ilości somatropiny po odtworzeniu (patrz punkt 6.6).

Należy kontynuować stosowanie tego produktu leczniczego aż do osiągnięcia końcowego wzrostu lub do zamknięcia nasad kości długich.

W przypadku gdy GHD o początku w dzieciństwie trwa do okresu dojrzewania, leczenie należy kontynuować aż do osiągnięcia stanu pełnego rozwoju somatycznego (np. składu ciała, masy kości). W celach monitoringu jednym z celów terapeutycznych w okresie przejściowym jest osiągnięcie normalnej szczytowej masy kostnej zdefiniowanej jako wskaźnik $T > -1$ (tj. standaryzowana do średniej szczytowej masy kostnej mierzonej za pomocą rentgenowskiej densytometrii kostnej o podwójnej energii z uwzględnieniem płci i pochodzenia etnicznego). Po osiągnięciu normalnej szczytowej masy kostnej należy zmienić podawany produkt leczniczy na Somatropin Biopartners dla dorosłych, o ile jest to wskazane z klinicznego punktu widzenia, i należy stosować się do zaleceń dotyczących dawkowania u dorosłych.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek/wątroby

Brak dostępnych informacji na temat pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, dlatego nie można udzielić szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 2 lat)

Produktu leczniczego Somatropin Biopartners nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Sposób podawania

Przed dopuszczeniem do wykonywania (np. samemu sobie) wstrzyknięć pacjent lub opiekun powinien przejść szkolenie zapewniające rozumienie procedury podawania leku.

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners podaje się podskórnie raz na tydzień. Wstrzyknięcie należy wykonać natychmiast po odtworzeniu (rekonstytucji) zawiesiny.

Wstrzyknięcie podskórne należy podawać zawsze o tej samej porze dnia, aby ulepszyć stosowanie się pacjenta do przyjmowania leku, a miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać, aby zapobiec lipoatrofii.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Nie wolno stosować somatropiny, jeśli stwierdzono aktywność nowotworu. Przed rozpoczęciem leczenia hormonem wzrostu guzy śródczaszkowe muszą być nieaktywne, a terapia przeciwnowotworowa zakończona. W przypadku stwierdzenia (ponownego) wzrostu nowotworu należy przerwać leczenie.
- Nie wolno stosować somatropiny do pobudzania wzrostu u dzieci z zamkniętymi nasadami kości długich.
- Nie wolno rozpoczynać leczenia somatropiną u pacjentów z ostrymi chorobami zagrażającymi życiu w wyniku powikłań po operacji na otwartym sercu, po operacjach brzusznych i po urazach wielonarządowych, z ostrą niewydolnością oddechową lub podobnymi chorobami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nowotwory złośliwe

Pacjentów z nowotworami złośliwymi w historii choroby należy zbadać rutynowo w celu wykrycia progresji lub nawrotu choroby.

U dzieci i młodzieży nie ma dowodów, że terapia zastępcza hormonem wzrostu wpływa na częstość nawrotów lub odrost nowotworów wewnątrzczaszkowych, niemniej jednak standardowa praktyka kliniczna wymaga regularnego obrazowania przysadki u pacjentów z historią patologii przysadki. Przed wszczęciem terapii zastępczej hormonem wzrostu u tych pacjentów zaleca się przeprowadzić badania przesiewowe.

Istnieje zwiększone ryzyko, że u dzieci i młodzieży z przebytymi nowotworami złośliwymi może powstać drugi nowotwór podczas leczenia hormonem wzrostu, zwłaszcza jeśli leczenie pierwotnego nowotworu złośliwego obejmuje radioterapię. Przed rozpoczęciem terapii takich pacjentów należy poinformować o zagrożeniach.

Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe

W przypadku wystąpienia silnych lub nawracających bólów głowy, zaburzeń widzenia, nudności i (lub) wymiotów zaleca się wykonanie badania dna oka ze zwróceniem uwagi na występowanie tarczy zastoinowej. W razie potwierdzenia tarczy zastoinowej należy brać pod uwagę rozpoznanie łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego i ewentualnie zaprzestać podawania hormonu wzrostu. Obecnie nie ma wystarczających danych, które byłyby pomocne w podejmowaniu decyzji o dalszym sposobie leczenia pacjentów, u których nadciśnienie śródczaszkowe ustąpiło. Jeśli powraca się do podawania hormonu wzrostu, pacjentów należy starannie obserwować, czy nie występują u nich objawy nadciśnienia śródczaszkowego.

Wrażliwość na insulinę

Ponieważ ludzki hormon wzrostu (ang. human growth hormone, hGH) może wywoływać oporność na insulinę i hiperglikemię, pacjentów leczonych tym produktem leczniczym należy monitorować pod kątem objawów nietolerancji glukozy. U pacjentów z cukrzycą może istnieć konieczność zmiany dawkowania leków przeciwcukrzycowych po rozpoczęciu leczenia somatropiną. Pacjentów z cukrzycą, nietolerancją glukozy lub obecnością dodatkowych czynników ryzyka cukrzycy należy ściśle obserwować w trakcie leczenia somatropiną.

Czynność tarczycy

Hormon wzrostu nasila obwodową konwersję T4 do T3, wynikiem tego może być zmniejszenie stężenia T4 z równoczesnym zwiększeniem stężenia T3 w surowicy. Po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu niedoczynność tarczycy może rozwijać się u pacjentów z ośrodkową subkliniczną niedoczynnością tarczycy. Brak odpowiedniego leczenia niedoczynności tarczycy może uniemożliwić optymalną odpowiedź na somatropinę.

U pacjentów z niedoczynnością przysadki leczonych tyroksyną w ramach terapii zastępczej może wystąpić nadczynność przysadki. Z tego względu u wszystkich pacjentów należy ściśle monitorować czynność tarczycy.

Czynność nadnerczy

U pacjentów z narządowym GHD lub idiopatyczną wielohormonalną niedoczynnością przysadki leczenie hormonem wzrostu może sprzyjać rozwojowi niewydolności nadnerczy i potencjalnie kończących się zgonem przełomów nadnerczowych. Istotne jest zatem, aby ocenić wyjściowe i stresowe dawki glukokortykosteroidów, które ewentualnie należy dostosować po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu.

Inne środki ostrożności

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany do leczenia pacjentów z zaburzeniami wzrostu z powodu zespołu Pradera-Williego, chyba że mają oni również rozpoznanie GHD. Donoszono o przypadkach bezdechu sennego i nagłego zgonu po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu u pacjentów z zespołem Pradera-Williego, u których występował jeden lub kilka z następujących czynników ryzyka: ciężka otyłość, obturacja górnych dróg oddechowych lub bezdech senny w wywiadzie, lub niezidentyfikowane zakażenie układu oddechowego.

Po przypadkowym podaniu domięśniowym może wystąpić hipoglikemia.

U dzieci i młodzieży z zaburzeniami endokrynologicznymi, w tym z GHD, może częściej wystąpić wysunięcie nasad głowy kości udowej. Każde dziecko, które zaczęło utykać w trakcie leczenia hormonem wzrostu, należy poddać odpowiedniej ocenie.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki cotygodniowej u dzieci (czyli 0,5 mg/kg/tydzień), gdyż w tej grupie pacjentów istnieje ograniczone doświadczenie z wyższymi dawkami.

Białaczka

Białaczkę odnotowano u małej liczby pacjentów z GHD, z których część leczono somatropiną. Nie ma jednak dowodów, że zwiększa się częstość występowania białaczki u pacjentów bez czynników predyspozycji, otrzymujących hormon wzrostu.

Skolioza

U pacjentów, którzy doświadczają szybkiego wzrostu, może wystąpić progresja skoliozy. Ponieważ somatropina zwiększa tempo wzrostu, pacjentów z przebytą skoliozą leczonych somatropiną należy monitorować w kierunku progresji skoliozy. Nie wykazano, że somatropina zwiększa częstość występowania lub stopień ciężkości skoliozy.

Przeciwciała

U niektórych pacjentów mogą powstać przeciwciała przeciwko temu produktowi leczniczemu. Produkt leczniczy Somatropin Biopartners doprowadził do powstania przeciwciał u około 33% pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Aktywność wiązania tych przeciwciał jest niska i nie powiązano żadnych następstw klinicznych z ich powstawaniem. U pacjentów z niewyjaśnionym inaczej brakiem odpowiedzi wzrostowej można rozważyć przeprowadzenie badań na obecność przeciwciał przeciwko somatropinie.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje związane z miejscem wstrzyknięcia, przeważnie obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, zgłaszano u około 43% dzieci i młodzieży. Kilku pacjentów przerwało leczenie z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia, patrz punkt 4.8.

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nadmierne leczenie glukokortykosteroidami hamuje działanie hGH promujące wzrost. U pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie glukokortykosteroidami należy starannie dostosować dawkę w celu uniknięcia efektu hamowania wzrostu.

Hormon wzrostu nasila obwodową konwersję tyroksyny (T4) do trójiodotyroniny (T3), co może zdemaskować ośrodkową niedoczynność tarczycy. W związku z tym może być potrzebne rozpoczęcie lub dostosowanie terapii zastępczej tyroksyną

Hormon wzrostu zmniejsza konwersję kortyzonu do kortyzolu i może ujawnić wcześniej nierozpoznaną ośrodkową niedoczynność nadnerczy lub spowodować nieskuteczność małych dawek glukokortykosteroidów podawanych w terapii zastępczej.

Pacjentów z cukrzycą stosujących insulinę należy uważnie monitorować podczas leczenia somatropiną. Ponieważ hGH może wywoływać oporność na insulinę, może być konieczne dostosowanie dawki insuliny.

Podawanie somatropiny może zwiększyć klirens związków, o których wiadomo, że są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450. Może wzrastać klirens substancji metabolizowanych przez izoenzym 3A4 cytochromu P450 (np. steroidów płciowych, kortykosteroidów, leków przeciwdrgawkowych i cyklosporyny), co prowadzi do obniżenia stężenia tych związków w osoczu. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w okresie ciąży. Bardzo ograniczona liczba danych dotyczących narażenia na działanie innych preparatów zawierających somatropinę we wczesnym okresie ciąży nie wskazała na niekorzystny wynik ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Podczas prawidłowej ciąży, poziom przysadkowego hormonu wzrostu zmniejsza się znacząco po 20 tygodniach ciąży i zostaje prawie całkowicie zastąpiony przez łożyskowy hormon wzrostu po 30. tygodniu. W związku z tym jest mało prawdopodobne, że dalsze leczenie substytucyjne somatropiną jest konieczne u kobiet z niedoborem hormonu wzrostu w trzecim trymestrze ciąży. Produkt leczniczy Somatropin Biopartners nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Somatropin Biopartners u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy somatropina lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego; tym niemniej wchłanianie nienaruszonych białek z żołądka i jelit niemowlęcia wydaje się być mało prawdopodobne. Należy zachować ostrożność podczas stosowania tego produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach z zastosowaniem innych preparatów zawierających somatropinę wykazały działania niepożądane, ale dostępne dane niekliniczne są uznawane za niewystarczające do wyciągnięcia ostatecznych wniosków na temat stosowania u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Somatropina nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne objęły około 530 pacjentów leczonych produktem leczniczym Somatropin Biopartners. Gdy wystąpiły działania niepożądane, były one zazwyczaj przemijające, a ich nasilenie było łagodne do umiarkowanego. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Somatropin Biopartners zasadniczo odpowiada znanemu profilowi bezpieczeństwa codziennego zastosowania hormonu wzrostu. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z miejscem wstrzyknięcia, obrzęki obwodowe, bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów, parestezje, niedoczynność tarczycy i zmniejszone stężenie wolnej tyroksyny.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas leczenia produktem leczniczym Somatropin Biopartners w 12-miesięcznym kontrolowanym porównawczym badaniu klinicznym z udziałem 178 nieleczonych dotąd dzieci z zaburzeniami wzrostu wynikającymi z niedostatecznego wydzielania endogennego hormonu wzrostu oraz w badaniu mającym na celu ustalenie dawki. Dodatkowe zgłoszenia na podstawie opublikowanych informacji o codziennym zastosowaniu hormonu wzrostu są oznaczone gwiazdkami.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych poniżej określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo często: wytwarzanie przeciwciał przeciwko hormonowi wzrostu (33%), patrz punkt „Opisy wybranych działań niepożądanych”, podpunkt „Immunogenność”

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: nadmierny poziom kortykoidów (7,7%), niedoczynność tarczycy (2,2%) niewydolność kory nadnerczy (3,3%), niedoczynność tarczycy wtórna do niedoboru TSH (2,6%), zmniejszenie stężenia wolnej tyroksyny (4,4%), wzrost stężenia TSH we krwi (2,2%)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: łagodna hiperglikemia*

Nieznaną: oporność na insulinę*

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: bezsenność*

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy (4,4%), ospałość (1,1%), zawroty głowy (2,6%)

Rzadko: parestezje*

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: nadciśnienie*

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: wymioty (1,1%), ból brzucha (1,1%)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: zaburzenia pigmentacji (1,1%)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle stawów (1,1%), bóle kończyn (5,1%)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: ginekomastia*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (30,8%)

Często: ból w miejscu wstrzyknięcia (9,9%), przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia (8,8%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (7,7%), guzki w miejscu wstrzyknięcia (4,4%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (1,1%), ciepło w miejscu wstrzyknięcia (1,1%), gorączka (2,6%), obrzęk (miejscowy i uogólniony)*

Badania diagnostyczne

Często: zmniejszone stężenie kortyzolu we krwi (2,2%)

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u dzieci były reakcje związane z miejscem wstrzyknięcia, większość z nich o łagodnym do umiarkowanego nasilenia. Kilku pacjentów przerwało leczenie z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Immunogenność

W kluczowym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży zaobserwowano u 33% pacjentów odpowiedź immunologiczną na somatropinę podczas dwóch lub więcej kolejnych wizyt. Nie odnotowano wpływu na bezpieczeństwo lub skuteczność. Jest mało prawdopodobne, że odpowiedź immunologiczna na leczenie produktem leczniczym Somatropin Biopartners mają znaczenie kliniczne.

W odniesieniu do przeciwciał przeciwko białkom komórek gospodarza, u niektórych pacjentów leczonych tym produktem leczniczym stwierdzono niskie miana przeciwciał przeciwko białkom *S. cerevisiae*, podobne do mian występujących u normalnej populacji nieleczzonej. Tworzenie takich przeciwciał o niskiej zdolności wiązania jest klinicznie mało istotne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego [w załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie początkowo może prowadzić do hipoglikemii, a następnie wywołać hiperglikemię. Ze względu na cechy przedłużonego uwalniania tego produktu leczniczego można się spodziewać poziomów szczytowych hormonu wzrostu około 15 godzin po wstrzyknięciu, patrz punkt 5.2. Długotrwałe przedawkowanie może spowodować objawy gigantyzmu i (lub) akromegalii odpowiadające znanym skutkom nadmiaru hGH.

Leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Nie ma antidotum na przedawkowanie somatropiny. Po przedawkowaniu zaleca się monitorowanie czynności tarczycy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony podwzgórza i przysadki mózgowej oraz ich analogi, somatropina i agoniści, kod ATC: H01AC01

Somatropina zawarta w tym produkcie leczniczym jest hormonem polipeptydowym syntetyzowanym z rekombinowanego DNA. Składa się z 191 aminokwasów, a jego masa cząsteczkowa wynosi 22 125 daltonów. Sekwencja aminokwasowa substancji czynnej jest identyczna z sekwencją hGH wytwarzanego w przysadce. Zawarta w tym produkcie leczniczym somatropina jest syntetyzowana w komórkach drożdży (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mechanizm działania

Działanie biologiczne somatropiny jest równoważne z działaniem hGH wytwarzanego w przysadce.

Najbardziej widocznym skutkiem działania somatropiny u dzieci jest pobudzanie płytek wzrostowych kości długich. Dodatkowo sprzyja ona syntezie białek komórkowych i retencji azotu.

Działanie farmakodynamiczne

Somatropina stymuluje metabolizm tłuszczów; zwiększa stężenie w osoczu kwasów tłuszczowych i cholesterolu transportowanego przez lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL), zmniejsza również stężenie cholesterolu całkowitego w osoczu.

Leczenie somatropiną korzystnie wpływa na skład ciała u pacjentów z GHD, przy czym zapasy tłuszczu ulegają zmniejszeniu, a beztłuszczowa masa ciała wzrasta. Leczenie długoterminowe pacjentów z niedoborem hormonu wzrostu zwiększa gęstość mineralną kości.

Somatropina może wywołać oporność na insulinę. Duże dawki somatropiny mogą niekorzystnie wpływać na tolerancję glukozy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W randomizowanym, prowadzonym w grupach równoległych, wieloośrodkowym badaniu III fazy randomizowano 178 dzieci w wieku od 3 do 12 lat z narządowym i (lub) idiopatycznym GHD do grupy otrzymującej produkt leczniczy Somatropin Biopartners podawany co tydzień (0,5 mg/kg/tydzień) lub otrzymującej podawany codziennie rekombinowany hGH (0,03 mg/kg/dzień) przez 12 miesięcy. Wyniki wykazały, że produkt leczniczy Somatropin Biopartners podawany co tydzień nie miał gorszych wyników niż podawany codziennie rekombinowany hGH w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego prędkości wzrostu po 12 miesiącach. Podobne wyniki uzyskano w odniesieniu do pozostałych parametrów, ocenionych łącznie z SDS (wskaźnik odchylenia standardowego) wzrostu, dojrzewaniem kości, IGF-I i IGF BP-3. U dzieci otrzymujących produkt leczniczy Somatropin Biopartners zaobserwowano większą częstość występowania (nie będących poważnymi) reakcji w miejscu wstrzyknięcia i większą częstość powstawania (nie neutralizujących) przeciwciał przeciwko somatropinie w porównaniu z dziećmi, które codziennie otrzymywały rekombinowany hormon wzrostu (patrz także punkty 4.4 i 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po wielokrotnym podaniu podskórnym co tydzień średniej dawki wynoszącej 0,5 mg/kg somatropiny o przedłużonym uwalnianiu dzieciom przed okresem pokwitania z GHD, wartości C_{max} i T_{max} stężenia hGH w osoczu wyniosły odpowiednio około 60,7 ng/ml i 12,0 h. Ogólnie rzecz biorąc, u dzieci przed okresem pokwitania z GHD, C_{max} i AUC wzrosły w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki w zakresie

dawek od 0,2 do 0,7 mg/kg. Widoczny końcowy okres półtrwania wynosił u dzieci około 7,4 h, prawdopodobnie odzwierciedlając powolną absorpcję z miejsca wstrzyknięcia. Po podaniu produktu leczniczego Somatropin Biopartners T_{max} wystąpił później, a okres półtrwania był dłuższy niż przy uprzednim podawaniu raz dziennie bezpośrednich produktów uwalniających tym samym pacjentom, co odzwierciedla wolniejsze i bardziej przedłużone uwalnianie hormonu wzrostu z miejsca wstrzyknięcia produktu leczniczego Somatropin Biopartners.

Dystrybucja

Nie odnotowano akumulacji hGH po wielokrotnym podawaniu tego produktu leczniczego.

Metabolizm/Eliminacja

HGH podlega metabolizmowi w postaci klasycznego katabolizmu białek zarówno w wątrobie, jak i w nerkach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania niekliniczne dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki przeprowadzone na psach i młodych małpach wykazały, że produkt leczniczy Somatropin Biopartners w przedłużony sposób wyzwaliał rekombinowany hGH, zwiększając stężenie IGF-I w surowicy przez dłuższy okres czasu wynoszący do 5-6 dni.

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania na zwierzętach dotyczące tego produktu leczniczego nie są wystarczające, aby w pełni ocenić potencjał toksycznego wpływu na rozród. W badaniach oceniających toksyczny wpływ na rozród, przeprowadzonych z zastosowaniem innych produktów zawierających somatropinę, nie znaleziono dowodów zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych wobec zarodka lub płodu. Podawanie dawek przekraczających dawki terapeutyczne u człowieka wykazało niekorzystny wpływ na funkcje rozrodcze u samców i samic szczurów oraz u samców psów, być może ze względu na zakłócenie regulacji hormonalnej. U królików i małp nie obserwowano działań niepożądanych.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań nad działaniem rakotwórczym produktu leczniczego Somatropin Biopartners. Nie przeprowadzono konkretnych badań dotyczących miejscowej tolerancji u zwierząt po wstrzyknięciu podskórnym, lecz dostępne dane z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały obrzęk i nacieki zapalne w miejscu wstrzyknięcia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

hialuronian sodu

fosfolipidy jaj

sodu diwodorofosforan bezwodny

disodu fosforan bezwodny

Rozpuszczalnik:

trójglicerydy średniołańcuchowe

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po odtworzeniu: Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek: fiolka (szkło typu I) zamknięta gumowym korkiem (butyl) i zielonym zrywaniem wieczkiem (aluminium i tworzywo sztuczne). Rozpuszczalnik: fiolka (szkło typu I) zamknięta gumowym korkiem (butyl) i zrywaniem wieczkiem (aluminium i tworzywo sztuczne). Każda fiolka z proszkiem dostarcza 20 mg somatropiny; każda fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera 1,5 ml płynu.

Wielkości opakowania:

1 fiolka proszku i 1 fiolka rozpuszczalnika.

4 fiolki proszku i 4 fiolki rozpuszczalnika

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Odtworzenie (rekonstytucja)

Produkt leczniczy Somatropin Biopartners 20 mg należy odtworzyć w 1,2 ml rozpuszczalnika.

Zawiesina powinna mieć wygląd jednolity i biały.

Fiolka po 20 mg zawiera nadmiar proszku somatropiny, co umożliwia pobranie do maksymalnie 20 mg (1 ml zawiesiny) somatropiny po odtworzeniu zawiesiny.

Każda fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użytku.

Odtwarzać i rozcieńczać zawiesinę należy z zachowaniem aseptyki, aby zapewnić jałowość przygotowanej zawiesiny. Ogrzać fiolkę z rozpuszczalnikiem do temperatury pokojowej, a fiolkę z proszkiem opukać i wytrząsnąć, aby zapewnić swobodne poruszanie się proszku. Po zdjęciu zabezpieczających wieczek z góry obu fiolek oczyścić gumowe korki wacikiem nasączonym alkoholem. Do pobierania płynu z fiołki używać skalowanej strzykawki o pojemności 1 ml z igłą o rozmiarze 19 lub grubszą. Napełnić strzykawkę powietrzem o objętości równej objętości rozpuszczalnika, która ma być wstrzyknięta, i wstrzyknąć powietrze do fiołki z rozpuszczalnikiem w celu ułatwienia pobrania rozpuszczalnika. Obrócić fiolkę do góry dnem wraz z włożoną strzykawką i umieścić końcówkę igły w rozpuszczalniku. Delikatnie postukać w strzykawkę, aby usunąć pęcherzyki powietrza. Delikatnie wciskać tłok aż do usunięcia wszystkich pęcherzyków ze strzykawki i z igły. Napełnić strzykawkę odpowiednią objętością rozpuszczalnika do wstrzykiwań, jak podano powyżej, a następnie wyjąć igłę z fiołki. Nie używać reszty rozpuszczalnika do przygotowania następnego zastrzyku.

Przyciskając igłę do wewnętrznej ściany fiolki, wstrzyknąć całą zawartość strzykawki do fiolki z proszkiem. Bez dotykania zewnętrznej strony gumowego korka energicznie obracać fiolkę aż do zupełnego wymieszania jej zawartości. Zazwyczaj trwa to około 60 sekund, ale może trwać nawet do 90 sekund. Zakończyć obracanie dopiero wtedy, gdy zawiesina ma wygląd jednolicie biały i rozproszył się cały proszek z dna. Po odtworzeniu natychmiast zużyć produkt leczniczy, zanim zawiesina osiadzie. Jeśli zawiesina nie zostanie natychmiast zużyta, przed wstrzyknięciem należy ją ponownie odtworzyć poprzez obracanie fiolki. Pobrać odpowiednią objętość zawiesiny do jałowej strzykawki za pomocą jałowej igły o rozmiarze 26 w następujący sposób: obrócić fiolkę do góry dnem z włożoną strzykawką i umieścić końcówkę igły w zawieszynie, którą należy powoli pobierać. Delikatnie postukać w strzykawkę, aby usunąć pęcherzyki powietrza. Proszek powinien być dokładnie wymieszany z rozpuszczalnikiem bezpośrednio przed podaniem. Trzymać strzykawkę końcówką do góry i delikatnie przycisnąć tłok aż do pojawienia się małej kropli zawiesiny na końcu igły. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem i wstrzyknąć zawieszinę w ciągu 5 sekund.

Szczegółowe informacje na temat sposobu podawania tego produktu leczniczego przedstawiono w punkcie 3 ulotki dla pacjenta.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEN NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 sierpnia 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

BIOTON S.A.
Macierzysz, ul. Poznańska 12
05-850 Ożarów Mazowiecki
Polska

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE SOMATROPIN BIOPARTNERS 2 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Somatropin Biopartners 2 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
somatropina
Dla dorosłych

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka z proszkiem dostarcza 2 mg somatropiny (6 j.m.). Po odtworzeniu, 0,2 ml zawiesiny zawiera 2 mg (10 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: hialuronian sodu, fosfolipidy jaj, sodu diwodorofosforan bezwodny, disodu fosforan bezwodny.
Rozpuszczalnik: trójglicerydy średniołańcuchowe.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

4 fiolki po 2 mg proszku
4 fiolki po 1,5 ml rozpuszczalnika

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Raz na tydzień

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po odtworzeniu natychmiast zużyć.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/849/001 4 fiołki z proszkiem i 4 fiołki z rozpuszczalnikami

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Somatropin Biopartners 2 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA Z PROSZKIEM 2 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Somatropin Biopartners 2 mg proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
somatropina
sc.
Dla dorosłych

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 mg (6 j.m.)

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE SOMATROPIN BIOPARTNERS 4 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Somatropin Biopartners 4 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
somatropina
Dla dorosłych

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka z proszkiem dostarcza 4 mg somatropiny (12 j.m.). Po odtworzeniu, 0,4 ml zawiesiny zawiera 4 mg (10 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: hialuronian sodu, fosfolipidy jaj, sodu diwodorofosforan bezwodny, disodu fosforan bezwodny.
Rozpuszczalnik: trójglicerydy średniołańcuchowe.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
4 fiolki po 4 mg proszku
4 fiolki po 1,5 ml rozpuszczalnika

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Raz na tydzień

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Po odtworzeniu natychmiast zużyć.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/849/002 4 fiołki z proszkiem i 4 fiołki z rozpuszczalnikami

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Somatropin Biopartners 4 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA Z PROSZKIEM 4 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Somatropin Biopartners 4 mg proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
somatropina
sc.
Dla dorosłych

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

4 mg (12 j.m.)

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE SOMATROPIN BIOPARTNERS 7 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Somatropin Biopartners 7 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

somatropina

Dla dorosłych

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka z proszkiem dostarcza 7 mg (21 j.m.) somatropiny (21 j.m.). Po odtworzeniu, 0,7 ml zawiesiny zawiera 7 mg (10 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: hialuronian sodu, fosfolipidy jaj, sodu diwodorofosforan bezwodny, disodu fosforan bezwodny.

Rozpuszczalnik: trójglicerydy średniołańcuchowe.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

4 fiolki po 7 mg proszku

4 fiolki po 1,5 ml rozpuszczalnika

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Raz na tydzień

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po odtworzeniu natychmiast zużyć.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/849/003 4 fiołki z proszkiem i 4 fiołki z rozpuszczalnikami

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Somatropin Biopartners 7 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA Z PROSZKIEM 7 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Somatropin Biopartners 7 mg proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
somatropina
sc.
Dla dorosłych

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

7 mg (21 j.m.)

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKST NA PUDEŁKU ZEWNĘTRZNYM SOMATROPIN BIOPARTNERS 10 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Somatropin Biopartners 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
somatropina
Dla dzieci i młodzieży (od 2 do 18 lat)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka z proszkiem dostarcza 10 mg somatropiny (30 j.m.). Po odtworzeniu, 0,5 ml zawiesiny zawiera 10 mg (20 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: hialuronian sodu, fosfolipidy jaj, sodu diwodorofosforan bezwodny, disodu fosforan bezwodny.
Rozpuszczalnik: trójglicerydy średniołańcuchowe.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
1 fiolka po 10 mg proszku
1 fiolka po 1,5 ml rozpuszczalnika
4 fiolki po 10 mg proszku
4 fiolki po 1,5 ml rozpuszczalnika

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Raz na tydzień

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Po odtworzeniu natychmiast zużyć.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/849/004 1 fiolka z proszkiem i 1 fiolka z rozpuszczalnikiem
EU/1/13/849/005 4 fiolki z proszkiem i 4 fiolki z rozpuszczalnikiem

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Somatropin Biopartners 10 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA Z PROSZKIEM 10 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Somatropin Biopartners 10 mg proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
somatropina
sc.
Dla dzieci i młodzieży (od 2 do 18 lat)

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 mg (30 j.m.)

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKST NA PUDEŁKU ZEWNĘTRZNYM SOMATROPIN BIOPARTNERS 20 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Somatropin Biopartners 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

somatropina

Dla dzieci i młodzieży (od 2 do 18 lat)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka z proszkiem dostarcza 20 mg somatropiny (60 j.m.). Po odtworzeniu, 1 ml zawiesiny zawiera 20 mg (20 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek: hialuronian sodu, fosfolipidy jaj, sodu diwodorofosforan bezwodny, disodu fosforan bezwodny.

Rozpuszczalnik: trójglicerydy średniołańcuchowe.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
20 mg proszku we fiolce i 1,5 ml rozpuszczalnika we fiolce

1 fiolka po 20 mg proszku

1 fiolka po 1,5 ml rozpuszczalnika

4 fiolki po 20 mg proszku

4 fiolki po 1,5 ml rozpuszczalnika

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Raz na tydzień

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)
Po odtworzeniu natychmiast zużyć.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/849/006 1 fiolka z proszkiem i 1 fiolka z rozpuszczalnikiem
EU/1/13/849/007 4 fiolki z proszkiem i 4 fiolki z rozpuszczalnikiem

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Somatropin Biopartners 20 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA Z PROSZKIEM 20 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Somatropin Biopartners 20 mg proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu
somatropina
sc.
Dla dzieci i młodzieży (od 2 do 18 lat)

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

20 mg (60 j.m.)

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA Z ROZPUSZCZALNIKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik do leku Somatropin Biopartners

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,5 ml trójglicerydów średniołańcuchowych

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Somatropin Biopartners 2 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Somatropin Biopartners 4 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Somatropin Biopartners 7 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Dla dorosłych

somatropina

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Somatropin Biopartners i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Somatropin Biopartners
3. Jak stosować Somatropin Biopartners
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Somatropin Biopartners
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Somatropin Biopartners i w jakim celu się go stosuje

Somatropin Biopartners zawiera ludzki hormon wzrostu, zwany również somatropiną. Hormon wzrostu reguluje wzrost i rozwój komórek.

Lek ten stosuje się w leczeniu osób dorosłych z brakiem (niedoborem) hormonu wzrostu, którzy

- już mieli niedobór hormonu wzrostu, gdy byli dziećmi, lub
- nie mają wystarczającej ilości hormonu wzrostu w wieku dorosłym.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Somatropin Biopartners

Kiedy nie stosować leku Somatropin Biopartners

- jeśli pacjent ma uczulenie na somatropinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);

- jeśli pacjent ma raka.
Jeśli pacjent ma aktywny nowotwór (raka), powinien powiedzieć o tym lekarzowi. Przed rozpoczęciem leczenia hormonem wzrostu nowotwory muszą być nieaktywne, a terapia raka zakończona. Lekarz przerwie leczenie tym lekiem, jeśli istnieją dowody wzrostu raka;
- jeśli pacjent jest chory z powodu poważnej operacji serca lub brzucha;
- jeśli pacjent jest leczony na więcej niż jedno uszkodzenie ciała w wyniku poważnego wypadku;
- jeśli pacjent ma nagle ciężkie zaburzenia oddychania.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Somatropin Biopartners należy omówić to z lekarzem, jeśli pacjent:

- jest osobą dorosłą, która była leczona hormonem wzrostu w dzieciństwie:
Lekarz ponownie zbada pacjenta, czy mu brakuje hormonu wzrostu przed ponownym rozpoczęciem lub kontynuowaniem leczenia;
- ma dziedziczną chorobę o nazwie zespół Pradera-Williego:
Pacjenta nie należy leczyć tym lekiem, chyba że występuje u niego również brak hormonu wzrostu;
- jest po przebytej chorobie nowotworowej:
Lekarz będzie często badać pacjenta, aby się upewnić, że nowotwór nie powrócił;
- ma takie objawy jak poważne i nawracające bóle głowy, zaburzenia widzenia, nudności i (lub) wymioty, mogące być wynikiem podwyższonego ciśnienia wewnątrz czaszki, w trakcie leczenia hormonem wzrostu;
- ma narządowy niedobór hormonu wzrostu (brak hormonu wzrostu w wyniku uszkodzenia przysadki mózgowej lub części mózgu zwanej podwzgórzem) lub zmniejszone wydzielanie hormonów przysadki:
Lekarz sprawdzi poziom hormonów nadnerczy (glikokortykosteroidów), który po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu może wymagać korekty.

Kontrola podczas leczenia

- Być może lekarz sprawdzi poziom cukru w moczu lub we krwi, ponieważ lek ten może mieć na to wpływ.
- Pacjent musi przechodzić regularne badania czynności tarczycy, ponieważ lek ten może wpływać na ilość hormonów tarczycy we krwi.
Jeśli tarczyca nie działa prawidłowo, lek ten może nie działać tak, jak powinien.

Dzieci i młodzież

W leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat należy stosować fiołki po 10 mg i 20 mg somatropiny.

Somatropin Biopartners a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Należy zwłaszcza poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje lub ostatnio przyjmował którykolwiek z następujących leków. Lekarz może uznać za konieczne dostosowanie dawki leku Somatropin Biopartners lub innych leków:

- kortykosteroidy, takie jak kortyzon lub prednizolon: leki zmniejszające stan zapalny lub aktywność układu odpornościowego, stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu lub w leczeniu astmy
- tyroksyna: lek stosowany w leczeniu obniżonej czynności tarczycy
- insulina: lek na obniżenie poziomu cukru we krwi
Lekarz będzie uważnie kontrolować stan pacjenta w trakcie leczenia, ponieważ działanie insuliny może ulec zmniejszeniu.

- estrogen przyjmowany doustnie lub inne hormony płciowe
- leki stosowane w leczeniu padaczki
- cyklosporyna: lek stosowany do tłumienia układu odpornościowego

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentka nie powinna stosować leku Somatropin Biopartners, jeśli jest w ciąży lub próbuje zajść w ciążę.

Jeśli pacjentka przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka matki. W przypadku karmienia piersią należy stosować ten lek tylko wtedy, gdy lekarz daje znać, że jest to bezwzględnie konieczne.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Somatropin Biopartners nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Somatropin Biopartners

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować Somatropin Biopartners

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Lek ten wstrzykuje się raz na tydzień.

Lekarz obliczy dawkę w sposób opisany poniżej. Poszczególne dawki mogą się różnić i lekarz zawsze przepisze minimalną skuteczną dawkę w zależności od konkretnej potrzeby.

Lekarz powinien co 6 miesięcy sprawdzać dawkę leku.

Zalecana dawka początkowa to 2 mg somatropiny raz na tydzień w postaci zastrzyku. U kobiet przyjmujących doustne estrogeny dawka początkowa wynosi zazwyczaj 3 mg raz na tydzień w postaci zastrzyku.

Lekarz może podjąć decyzję o mniejszej dawce początkowej. Jeśli to konieczne, lekarz stopniowo zwiększy dawkę w zależności od indywidualnej reakcji na leczenie i od stężenia we krwi czynnika wzrostu o nazwie IGF-I. Stężenie we krwi IGF-I wymaga regularnego monitorowania, tak aby mogło być utrzymywane w granicach normy dla wieku i płci.

Może być konieczne zmniejszenie dawki:

- u pacjentów w wieku powyżej 60 lat
- u pacjentów, u których doszło do długotrwałego obrzęku tkanek spowodowanego zatrzymaniem płynów lub do zaburzeń czucia, takich jak kłucie, mrowienie i świąd
- w celu uniknięcia zespołu cieśni nadgarstka, polegającego na przygnieceniu nerwu przebiegającego przez nadgarstek (nerw pośrodkowy), co powoduje drętwienie i ból ręki
- po zastosowaniu leku przez dłuższy okres czasu, szczególnie u mężczyzn.

Należy zapoznać się również z wymaganymi korektami, opisanymi w punkcie 2, „Inne leki i Somatropin Biopartners”.

Sposób podawania

Po równomiernym wymieszaniu proszku z załączonym do opakowania rozpuszczalnikiem należy wstrzyknąć lek pod skórę. Oznacza to, że po przygotowaniu zawiesiny wstrzykuje się za pomocą krótkiej igły do tkanki tłuszczowej skóry. Po wstrzyknięciu, hormon wzrostu jest powoli uwalniany do organizmu przez okres około tygodnia.

Zastrzyki należy podawać zawsze w tym samym dniu tygodnia i o tej samej porze dnia, ponieważ łatwiej jest to sobie zapamiętać.

Jeśli pacjent wykonuje zastrzyki samodzielnie, będzie przeszkolony jak trzeba przygotowywać i podawać zastrzyk. Bez odbycia szkolenia i zrozumienia procedury nie należy wstrzykiwać leku.

Wstrzykiwać lek zgodnie z zaleceniami lekarza, który również powie, jaką stosować dawkę i jak wstrzykiwać tę dawkę po pobraniu z fiolki przepisanej przez lekarza. W przypadku wielokrotnego podawania w tym samym miejscu tkanka tłuszczowa pod skórą może się skurczyć w miejscu wstrzykiwania. Aby tego uniknąć, należy zawsze zmieniać miejsce wstrzyknięcia. W ten sposób skóra i tkanka podskórna mają czas na odpoczęcie od zastrzyku, zanim w to samo miejsce będzie podany następny zastrzyk.

Przypadkowe wstrzyknięcie leku do mięśnia zamiast pod skórę może spowodować zbyt niski poziom cukru we krwi. W takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem.

Informacje na temat samodzielnego wstrzykiwania leku Somatropin Biopartners

Należy dokładnie przestrzegać instrukcji krok po kroku.

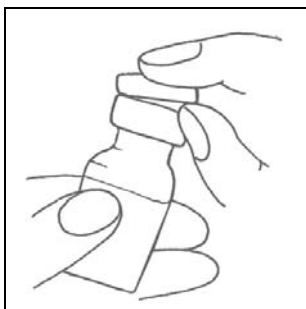
Przed rozpoczęciem należy przygotować następujące przedmioty:

- zawarte w opakowaniu
 - Somatropin Biopartners, fiolka zawierająca substancję czynną
 - Somatropin Biopartners, fiolka zawierająca 1,5 ml rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
- niezawarte w opakowaniu
 - jedna jałowa strzykawka z igłą o rozmiarze 19 (19G) lub grubszą do pobrania rozpuszczalnika
 - jedna jałowa strzykawka z igłą o rozmiarze 26 (26G) do wykonania zastrzyku
 - waciki nasączone alkoholem
 - suchy gazik lub wacik
 - plaster
 - pojemnik na zużyte strzykawki i igły

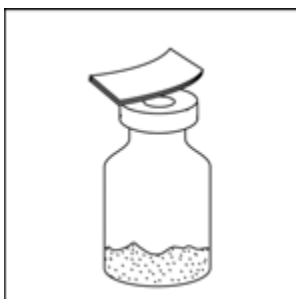
Przygotowanie zawiesiny

1. Wyjąć pudełko z lodówki. Przed przygotowaniem wstrzyknięcia dokładnie umyć ręce wodą i mydłem i osuszyć je czystym ręcznikiem. Pomaga to zapobiec zakażeniom.
2. Ogrzać fiolkę z rozpuszczalnikiem do temperatury pokojowej, delikatnie obracając ją między dłońmi. Opukać i wytrząsnąć fiolkę z proszkiem, aby zapewnić swobodne poruszanie się proszku

3. Usunąć wieczka ochronne z góry obu fiolek, jak przedstawia rys. 3a. Oczyszczyć gumowy korek obu fiolek wacikiem nasączonym alkoholem (rys. 3b).



rys. 3a

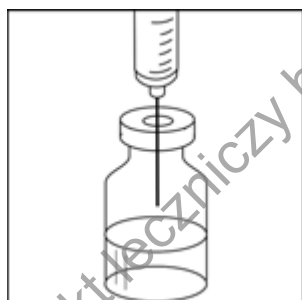


rys. 3b

4. Do pobierania płynu z fiołki używać skalowanej strzykawki o pojemności 1 ml z igłą o rozmiarze 19G lub grubszą. Zdjąć osłonę igły i napęlnić strzykawkę powietrzem o objętości równej objętości rozpuszczalnika, która ma być wstrzyknięta, i wstrzyknąć powietrze do fiołki z rozpuszczalnikiem w celu ułatwienia pobrania rozpuszczalnika:

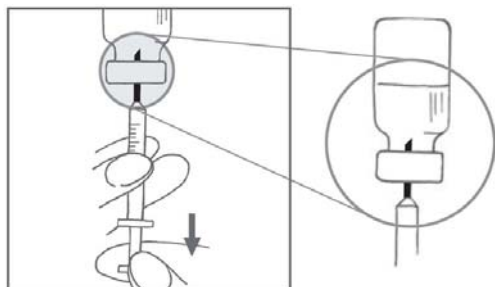
- 0,4 ml do skalowanej strzykawki o pojemności 1 ml dla leku Somatropin Biopartners 2 mg
- 0,6 ml do skalowanej strzykawki o pojemności 1 ml dla leku Somatropin Biopartners 4 mg
- 0,9 ml do skalowanej strzykawki o pojemności 1 ml dla leku Somatropin Biopartners 7 mg

Wprowadzić igłę przez środek gumowego korka do fiołki z rozpuszczalnikiem i wstrzyknąć całe powietrze do fiołki.



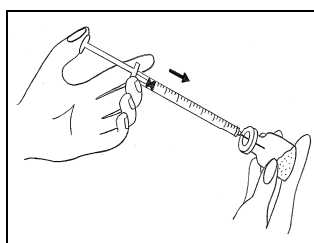
rys. 4

5. Obrócić fiolkę do góry dnem razem ze strzykawką i umieścić końcówkę igły w rozpuszczalniku, jak przedstawia rys. 5. Powoli pobrać odpowiednią objętość rozpuszczalnika. Delikatnie postukać w strzykawkę, aby usunąć pęcherzyki powietrza. Delikatnie wciskać tłok aż do usunięcia wszystkich pęcherzyków ze strzykawki i z igły. Dalej napełniać strzykawkę odpowiednią objętością rozpuszczalnika do wstrzykiwań, jak opisano w tekście do rys. 4 powyżej. Wyjąć igłę z fiolki. Nie używać reszty rozpuszczalnika do przygotowania następnego zastrzyku!



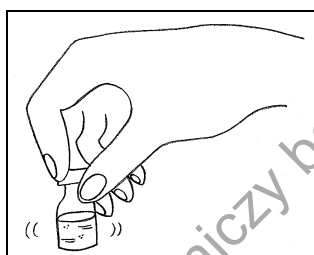
rys. 5

6. Przyciskając igłę do wewnętrznej ściany fiolki, wstrzyknąć całą zawartość strzykawki do fiolki z proszkiem. Wyjąć strzykawkę i wyrzucić ją.



rys. 6

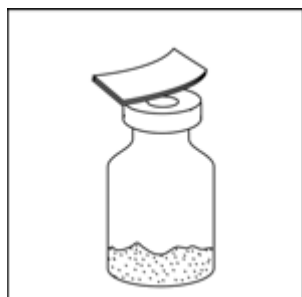
7. Bez dotykania palcami zewnętrznej strony gumowego korka energicznie obracać fiolkę aż do zupełnego wymieszania jej zawartości. Zazwyczaj trwa to około 60 sekund, ale może trwać nawet do 90 sekund. Zakończyć obracanie dopiero wtedy, gdy zawiesina ma wygląd jednolity i biały i rozproszył się cały proszek z dna. Natychmiast zużyć produkt leczniczy, zanim zawiesina osiadzie. Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że nie może być odpowiednio zmieszany.



rys.

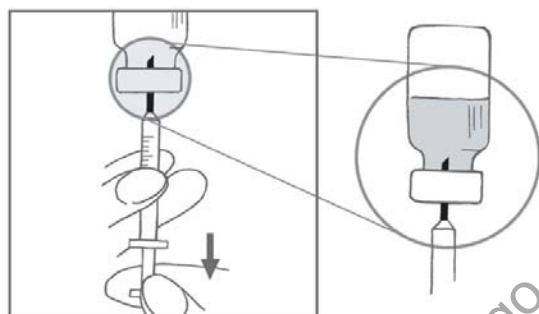
Pobieranie zawiesiny

8. Ponownie wyczyścić gumowy korek nieużywanym wacikiem nasączonym alkoholem. Wziąć nową strzykawkę z igłą o rozmiarze 26G. Zdjąć osłonę igły. Wprowadzić igłę prosto przez środek gumowego korka fiolki do zawiesiny.



rys. 8

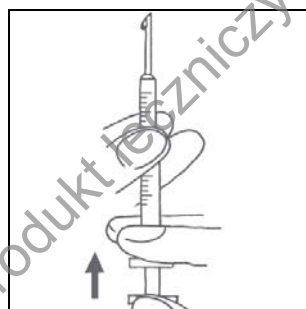
9. Obrócić fiolkę do góry nogami w włożoną strzykawkę i umieścić końcówkę igły w zawieszynie, jak przedstawia rys. 9. powoli pobierać zawiesinę. Strzykawka może napęlniać się powoli, ponieważ zawiesina jest gęstą mieszaniną. Jeśli zatrzymuje przepływ lub pojawiają się pęcherzyki, delikatnie postukać w strzykawkę palcami. Lekko nacisnąć na tłok, aby pozbyć się pęcherzyków powietrza. Następnie dalej napęlniać strzykawkę odpowiednią objętością zawiesiny zgodnie z zaleceniami lekarza. Wyjąć strzykawkę z fiolki.



rys. 9

Wstrzyknięcie zawiesiny

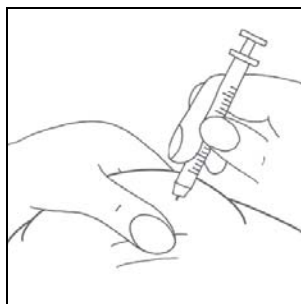
10. Delikatnie postukać w strzykawkę, aby usunąć pęcherzyki powietrza. Trzymać strzykawkę końcówką do góry. Delikatnie przycisnąć tłok aż do pojawienia się małej kropli zawiesiny na końcówce igły.



rys. 10

11. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem. Nie dotykać igły i nie pozwolić jej na kontakt z którąkolwiek powierzchnią przed wstrzyknięciem.

12. Delikatnie chwycić oczyszczoną skórę, tworząc fałd skórny. Trzymać fałd pomiędzy kciukiem a palcem wskazującym podczas całego wstrzykiwania. Mocno trzymać strzykawkę palcami. Włożyć całą igłę do fałdu skórniego pod kątem prostym (90 stopni), jak przedstawia rys. 12.



rys. 12

13. Wstrzyknąć zawiesinę w ciągu 5 sekund, delikatnie popychając tłok, aż do opróżnienia strzykawki. Podczas wstrzykiwania powoli puścić skórę. Po wstrzyknięciu odczekać kilka sekund, a następnie szybko wyciągnąć igłę z nadal wciśniętym tłokiem. Delikatnie przycisnąć miejsce wstrzyknięcia suchym wacikiem lub gazą. W razie pojawienia się kropli krwi naciskać dalej przez kilka chwil. Przykleić plaster w miejscu wstrzyknięcia.

Zawiesina jest przeznaczona do natychmiastowego jednorazowego użytku. Pozostałe po wstrzyknięciu resztki zawiesiny należy usunąć.

14. Po jednorazowym użyciu pozbyć się w bezpieczny sposób wszystkich wykorzystanych igieł iniekcyjnych i strzykawek.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Somatropin Biopartners

W razie zastosowania większej niż zalecana dawki leku Somatropin Biopartners należy skonsultować się z lekarzem.

Jeśli pacjent zastosował zbyt wiele leku, początkowo stężenie cukru we krwi może się zmniejszyć i stać się zbyt niskie. Następnie może się ono zwiększyć i być zbyt wysokie. Długotrwałe przedawkowanie może spowodować nadmierny wzrost uszu, nosa, warg, języka i kości policzkowych.

Pominięcie zastosowania leku Somatropin Biopartners

Lek ten stosuje się raz na tydzień. Ważne jest, aby stosować każdą dawkę o stałej porze. W przypadku pominięcia dawki leku należy skontaktować się z lekarzem, który pomoże ustalić nowy schemat dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Somatropin Biopartners

Przed przerwaniem leczenia należy zwrócić się do lekarza o radę. Przerwanie lub wczesne zakończenie leczenia tym lekiem może zmniejszyć skuteczność leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u dorosłych (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób) były obrzęk tkanek z powodu zatrzymania płynów, niewielki wzrost poziomu cukru we krwi oraz bóle głowy. Działania niepożądane były na ogół przemijające i łagodne do umiarkowanego.

Podczas leczenia hormonami wzrostu odnotowano rozwój nowych nowotworów lub nawrót istniejących wcześniej guzów. Nie wiadomo, jak często może to wystąpić, ale jeśli pacjent podejrzewa, że tak jest, powinien skontaktować się z lekarzem, ponieważ może być konieczne przerwanie leczenia.

Działania niepożądane mogą wystąpić w następujących częstotliwościach:

Często, mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób

- zakażenie wirusem znane jako opryszczka pospolita
- włókniak starczy (postać nieszkodliwego rozrostu skóry)
- zmęczenie
- osłabienie, złe samopoczucie
- obrzęk twarzy
- pragnienie
- ból, ból w klatce piersiowej, ból w miejscu wstrzyknięcia
- ból pleców, ramion, nóg, barków, kości, stawów
- bezsenność
- zmniejszenie czucia, drętwienie i mrowienie w palcach i dłoni z powodu ucisku na nerw w nadgarstku (zespół cieśni nadgarstka)
- zawroty głowy, senność
- sztywność mięśni lub kości, osłabienie mięśni, ból mięśni, uczucie ciężkości
- zapalenie ścięgien, obrzęk stawów, zapalenie stawów
- zaczerwienienie oczu, zredukowane widzenie, zawroty głowy
- zwiększone lub nieregularne tętno
- wysokie ciśnienie krwi
- krwawienie z nosa
- nudności
- podwyższony poziom bilirubiny, substancji wytwarzanej przez wątrobę
- zapalenie pęcherzyka żółciowego
- trądzik, nadmierne pocenie się, wysypka
- reakcje alergiczne skóry, takie jak zaczerwienienie, podrażnienie, świąd
- krew w moczu
- ból brodawek sutkowych
- obniżona czynność nadnerczy (co może objawiać się zmęczeniem)
- zmniejszona czynność tarczycy
- zwiększony poziom tłuszczów we krwi
- przyrost masy ciała
- rozwój substancji (przeciwciał) we krwi, które wiążą hormon wzrostu
- zmiany w wynikach badań krwi, takie jak zmiany liczby białych krwinek lub zwiększony poziom insuliny, cukru, sodu lub niektórych substancji tłuszczowych we krwi
- zmiany w wynikach badań czynności wątroby
- pewien rodzaj łagodnego guza mózgu, zwany czaszokogardlakiem

Niezbędnie często, mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób

- powiększenie piersi u mężczyzn

Rzadko, mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 osób

- objawy zwiększonego ciśnienia w czaszce, takie jak ciężki i nawracający ból głowy, zaburzenia widzenia, nudności i (lub) wymioty

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zmniejszona odpowiedź na insulinę (oporność na insulinę)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego [w załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Somatropin Biopartners

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Warunki przechowywania nieotwartego produktu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Okres ważności po odtworzeniu w rozpuszczalniku

Produkt należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Somatropin Biopartners

Substancją czynną leku jest somatropina.

- **Somatropin Biopartners 2 mg:** Jedna fiolka z proszkiem dostarcza 2 mg somatropiny, co odpowiada 6 j.m. Po przygotowaniu 0,2 ml zawiesiny zawiera 2 mg somatropiny (10 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 4 mg:** Jedna fiolka z proszkiem dostarcza 4 mg somatropiny, co odpowiada 12 j.m. Po przygotowaniu 0,4 ml zawiesiny zawiera 4 mg somatropiny (10 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 7 mg:** Jedna fiolka z proszkiem dostarcza 7 mg somatropiny, co odpowiada 21 j.m. Po przygotowaniu 0,7 ml zawiesiny zawiera 7 mg somatropiny (10 mg/ml).

Pozostałe składniki to: hialuronian sodu, fosfolipidy jaj, sodu diwodorofosforan bezwodny i disodu fosforan bezwodny.

Jak wygląda Somatropin Biopartners i co zawiera opakowanie

Somatropin Biopartners to proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu. Proszek jest biały lub prawie biały, a rozpuszczalnik jest przezroczystym płynem.

- **Somatropin Biopartners 2 mg:** 2 mg (6 j.m.) somatropiny w postaci proszku w szklanej fiolce, zamkniętej gumowym korkiem (butyl) i żółtym zrywaniem wieczkiem (aluminium i tworzywo sztuczne), oraz 1,5 ml rozpuszczalnika (trójglicerydy średniołańcuchowe) w szklanej fiolce z gumowym korkiem (butyl).
Wielkość opakowania: 4 fiolki proszku i 4 fiolki rozpuszczalnika.
- **Somatropin Biopartners 4 mg:** 4 mg (12 j.m.) somatropiny w postaci proszku w szklanej fiolce, zamkniętej gumowym korkiem (butyl) i różowym zrywaniem wieczkiem (aluminium i tworzywo sztuczne), oraz 1,5 ml rozpuszczalnika (trójglicerydy średniołańcuchowe) w szklanej fiolce z gumowym korkiem (butyl).
Wielkość opakowania: 4 fiolki proszku i 4 fiolki rozpuszczalnika.
- **Somatropin Biopartners 7 mg:** 7 mg (21 j.m.) somatropiny w postaci proszku w szklanej fiolce, zamkniętej gumowym korkiem (butyl) i jasnoniebieskim zrywaniem wieczkiem

(aluminium i tworzywo sztuczne), oraz 1,5 ml rozpuszczalnika (trójglicerydy średniołańcuchowe) w szklanej fiołce z gumowym korkiem (butyl).
Wielkość opakowania: 4 fiołki proszku i 4 fiołki rozpuszczalnika.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

BIOTON S.A.
Macierzysz, ul. Poznańska 12
05-850 Ożarów Mazowiecki
Polska

Data zatwierdzenia ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Somatropin Biopartners 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Somatropin Biopartners 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Dla dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat

somatropina

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Somatropin Biopartners i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Somatropin Biopartners
3. Jak stosować Somatropin Biopartners
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Somatropin Biopartners
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Somatropin Biopartners i w jakim celu się go stosuje

Somatropin Biopartners zawiera ludzki hormon wzrostu, zwany również somatropiną. Hormon wzrostu reguluje wzrost i rozwój komórek. Gdy pobudza wzrost komórek w kościach długich nóg i kręgosłupa, powoduje zwiększenie wzrostu.

Lek ten stosuje się w leczeniu zaburzeń prawidłowego wzrostu u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat z niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu.

Lek jest wskazany do długoterminowego stosowania u dzieci i młodzieży.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Somatropin Biopartners

Kiedy nie stosować leku Somatropin Biopartners

- jeśli pacjent ma uczulenie na somatropinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);

- jeśli pacjent ma raka.
Jeśli pacjent ma aktywny nowotwór (raka), powinien powiedzieć o tym lekarzowi. Przed rozpoczęciem leczenia hormonem wzrostu nowotwory muszą być nieaktywne, a terapia raka zakończona. Lekarz przerwie leczenie tym lekiem, jeśli istnieją dowody wzrostu raka;
- jeśli pacjent jest dzieckiem, które już przestało rosnąć;
- jeśli pacjent jest chory z powodu poważnej operacji serca lub brzucha;
- jeśli pacjent jest leczony na więcej niż jedno uszkodzenie ciała w wyniku poważnego wypadku;
- jeśli pacjent ma nagle ciężkie zaburzenia oddychania.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Somatropin Biopartners należy omówić to z lekarzem, jeśli pacjent:

- ma dziedziczną chorobę o nazwie zespół Pradera-Williego:
Pacjenta nie należy leczyć tym lekiem, chyba że występuje u niego również brak hormonu wzrostu;
- jest po przebytej chorobie nowotworowej:
Lekarz będzie często badać pacjenta, aby się upewnić, że nowotwór nie powrócił;
- ma takie objawy jak poważne i nawracające bóle głowy, zaburzenia widzenia, nudności i (lub) wymioty, mogące być wynikiem podwyższonego ciśnienia wśród czaszki, w trakcie leczenia hormonem wzrostu;
- ma narządowy niedobór hormonu wzrostu (brak hormonu wzrostu w wyniku uszkodzenia przysadki mózgowej lub części mózgu zwanej podwzgórzem) lub zmniejszone wydzielanie hormonów przysadki:
Lekarz sprawdzi poziom hormonów nadnerczy (glukokortykosteroidów), który po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu może wymagać korekty.

Kontrola podczas leczenia

- Być może lekarz sprawdzi poziom cukru w moczu lub we krwi, ponieważ lek ten może mieć na to wpływ.
- Pacjent musi przechodzić regularne badania czynności tarczycy, ponieważ lek ten może wpływać na ilość hormonów tarczycy we krwi.
Jeśli tarczyca nie działa prawidłowo, lek ten może nie działać tak, jak powinien.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent zaczyna utykać w trakcie leczenia.
- Jeśli pacjent miał chorobę nowotworową, lekarz będzie go badać przed i regularnie w trakcie leczenia, ponieważ w wypadku wystąpienia nowotworu lekarz przerwie leczenie.
- Jeśli pacjent ma nieprawidłowe zgięcia kręgosłupa, lekarz będzie go monitorować w kierunku pogorszenia tego stanu.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Tego produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Somatropin Biopartners a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Należy zwłaszcza poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje lub ostatnio przyjmował którykolwiek z następujących leków. Lekarz może uznać za konieczne dostosowanie dawki leku Somatropin Biopartners lub innych leków:

- kortykosteroidy, takie jak kortyzon lub prednizolon: leki zmniejszające stan zapalny lub aktywność układu odpornościowego, stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu lub w leczeniu astmy
- tyroksyna: lek stosowany w leczeniu obniżonej czynności tarczycy
- insulina: lek na obniżenie poziomu cukru we krwi

Lekarz będzie uważnie kontrolować stan pacjenta w trakcie leczenia, ponieważ działanie insuliny może ulec zmniejszeniu.

- estrogen przyjmowany doustnie lub inne hormony płciowe
- leki stosowane w leczeniu padaczki
- cyklosporyna: lek stosowany do tłumienia układu odpornościowego

Ciąża i karmienie piersią

Pacjentka nie powinna stosować leku Somatropin Biopartners, jeśli jest w ciąży lub próbuje zajść w ciążę.

Jeśli pacjentka przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka matki. W przypadku karmienia piersią należy stosować ten lek tylko wtedy, gdy lekarz daje znać, że jest to bezwzględnie konieczne.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Somatropin Biopartners nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Somatropin Biopartners

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować Somatropin Biopartners

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Lek ten wstrzykuje się raz na tydzień.

Lekarz obliczy dawkę w sposób opisany poniżej. Poszczególne dawki mogą się różnić i lekarz zawsze przepisze minimalną skuteczną dawkę w zależności od konkretnej potrzeby.

Lekarz powinien co 6 miesięcy sprawdzać dawkę leku.

Zalecana dawka to 0,5 mg somatropiny na kilogram masy ciała raz na tydzień w postaci zastrzyku.

Nie należy przekraczać tygodniowej dawki 0,5 mg somatropiny na kilogram masy ciała ze względu na ograniczone doświadczenie z wyższymi dawkami u dzieci.

Lek Somatropin Biopartners 10 mg jest wystarczający do stosowania u dzieci do 20 kg masy ciała.

Lek Somatropin Biopartners 20 mg jest wystarczający do stosowania u dzieci do 40 kg masy ciała.

Jeśli pacjent jest cięższy niż 40 kg, należy stosować dwie fiołki.

Nie należy przekraczać maksymalnej objętości iniekcji wynoszącej 1 ml na miejsce wstrzyknięcia. W związku z tym, jeśli masa ciała pacjenta jest większa niż 40 kg, należy podzielić całkowitą objętość iniekcji na równe części pomiędzy dwoma miejscami wstrzyknięcia, jeśli konieczne jest więcej niż 1 ml zawiesiny.

Należy zapoznać się również z wymaganymi korektami, opisanymi w punkcie 2, „Inne leki i Somatropin Biopartners”.

Sposób podawania

Po równomiernym wymieszaniu proszku z załączonym do opakowania rozpuszczalnikiem należy wstrzyknąć lek pod skórę. Oznacza to, że po przygotowaniu zawiesiny wstrzykuje się za pomocą krótkiej igły do tkanki tłuszczowej skóry. Po wstrzyknięciu, hormon wzrostu jest powoli uwalniany do organizmu przez okres około tygodnia.

Zastrzyki należy podawać zawsze w tym samym dniu tygodnia i o tej samej porze dnia, ponieważ łatwiej jest to sobie zapamiętać.

Jeśli pacjent wykonuje zastrzyki samodzielnie, będzie przeszkolony, jak trzeba przygotowywać i podawać zastrzyk. Bez odbycia szkolenia i zrozumienia procedury nie należy wstrzykiwać leku.

Wstrzykiwać lek zgodnie z zaleceniami lekarza, który również powie, jaką stosować dawkę i jak wstrzykiwać tę dawkę po pobraniu z fiolki przepisanej przez lekarza. W przypadku wielokrotnego podawania w tym samym miejscu tkanka tłuszczowa pod skórą może się skurczyć w miejscu wstrzykiwania. Aby tego uniknąć, należy zawsze zmieniać miejsce wstrzyknięcia. W ten sposób skóra i tkanka podskórna mają czas na odpoczęcie od zastrzyku, zanim w to samo miejsce będzie podany następny zastrzyk.

Przypadkowe wstrzyknięcie leku do mięśnia zamiast pod skórę może spowodować zbyt niski poziom cukru we krwi. W takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem.

Informacje na temat samodzielnego wstrzykiwania leku Somatropin Biopartners

Należy dokładnie przestrzegać instrukcji krok po kroku.

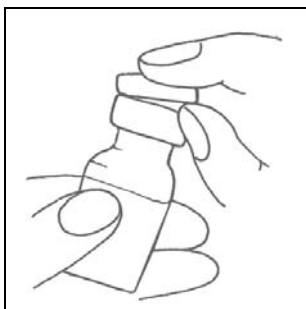
Przed rozpoczęciem należy przygotować następujące przedmioty:

- zawarte w opakowaniu
 - Somatropin Biopartners, fiolka zawierająca substancję czynną
 - Somatropin Biopartners, fiolka zawierająca 1,5 ml rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
- niezawarte w opakowaniu
 - jedna jałowa strzykawka z igłą o rozmiarze 19 (19G) lub grubszą do pobrania rozpuszczalnika
 - jedna jałowa strzykawka z igłą o rozmiarze 26 (26G) do wykonania zastrzyku
 - waciki nasączone alkoholem
 - suchy gazik lub wacik
 - plaster
 - pojemnik na zużyte strzykawki i igły

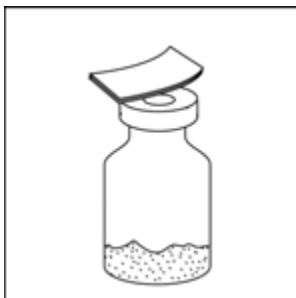
Przygotowanie zawiesiny

1. Wyjąć pudełko z lodówki. Przed przygotowaniem wstrzyknięcia dokładnie umyć ręce wodą i mydłem i osuszyć je czystym ręcznikiem. Pomaga to zapobiec zakażeniom.
2. Ogrzać fiolkę z rozpuszczalnikiem do temperatury pokojowej, delikatnie obracając ją między dłońmi. Opukać i wytrząsnąć fiolkę z proszkiem, aby zapewnić swobodne poruszanie się proszku

3. Usunąć wieczka ochronne z góry obu fiolek, jak przedstawia rys. 3a. Oczyszczyć gumowy korek obu fiolek wacikiem nasączonym alkoholem (rys. 3b).



rys. 3a

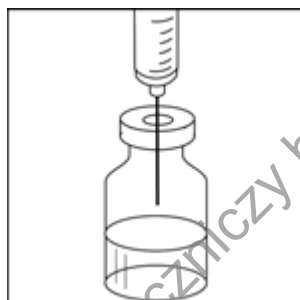


rys. 3b

4. Do pobierania płynu z fiołki używać skalowanej strzykawki o pojemności 1 ml lub 2 ml z igłą o rozmiarze 19G lub grubszą. Zdjąć osłonę igły i napełnić strzykawkę powietrzem o objętości równej objętości rozpuszczalnika, która ma być wstrzyknięta, i wstrzyknąć powietrze do fiołki z rozpuszczalnikiem w celu ułatwienia pobrania rozpuszczalnika:

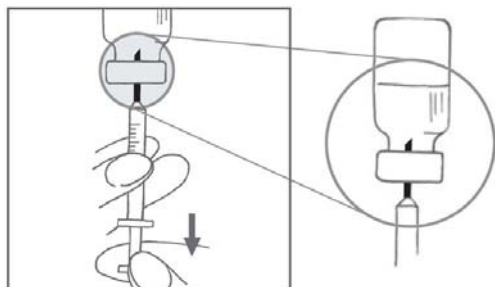
- 0,7 ml do skalowanej strzykawki o pojemności 1 ml dla leku Somatropin Biopartners 10 mg
- 1,2 ml do skalowanej strzykawki o pojemności 2 ml dla leku Somatropin Biopartners 20 mg

Wprowadzić igłę przez środek gumowego korka do fiołki z rozpuszczalnikiem i wstrzyknąć całe powietrze do fiołki.



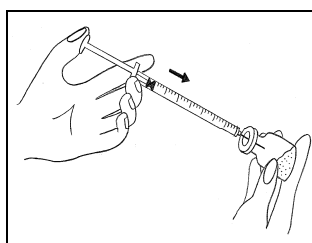
rys. 4

5. Obrócić fiolkę do góry dnem razem ze strzykawką i umieścić końcówkę igły w rozpuszczalniku, jak przedstawia rys. 5. Powoli pobrać odpowiednią objętość rozpuszczalnika. Delikatnie postukać w strzykawkę, aby usunąć pęcherzyki powietrza. Delikatnie wciskać tłok aż do usunięcia wszystkich pęcherzyków ze strzykawki i z igły. Dalej napełniać strzykawkę odpowiednią objętością rozpuszczalnika do wstrzykiwań, jak opisano w tekście do rys. 4 powyżej. Wyjąć igłę z fiolki. Nie używać reszty rozpuszczalnika do przygotowania następnego zastrzyku!



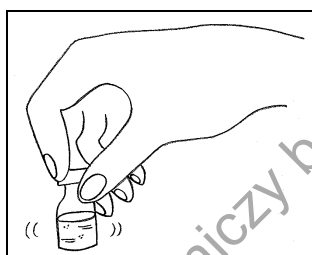
rys. 5

6. Przyciskając igłę do wewnętrznej ściany fiolki, wstrzyknąć całą zawartość strzykawki do fiolki z proszkiem. Wyjąć strzykawkę i wyrzucić ją.



rys. 6

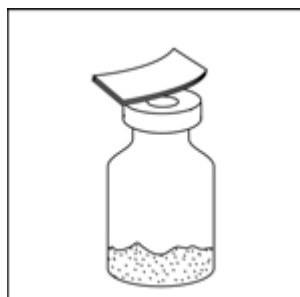
7. Bez dotykania palcami zewnętrznej strony gumowego korka energicznie obracać fiolkę aż do zupełnego wymieszania jej zawartości. Zazwyczaj trwa to około 60 sekund, ale może trwać nawet do 90 sekund. Zakończyć obracanie dopiero wtedy, gdy zawiesina ma wygląd jednolity i biały i rozproszył się cały proszek z dna. Natychmiast zużyć produkt leczniczy, zanim zawiesina osiadzie. Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że nie może być odpowiednio zmieszany.



rys.

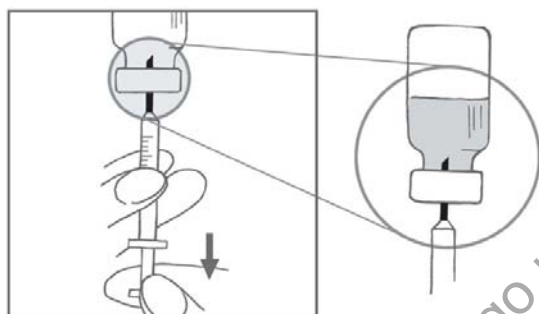
Pobieranie zawiesiny

8. Ponownie wyczyścić gumowy korek nieużywanym wacikiem nasączonym alkoholem. Wziąć nową strzykawkę z igłą o rozmiarze 26G. Zdjąć osłonę igły. Wprowadzić igłę prosto przez środek gumowego korka fiolki do zawiesiny.



rys. 8

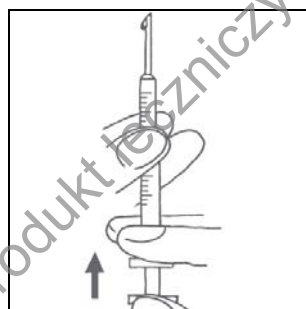
9. Obrócić fiolkę do góry nogami w włożoną strzykawkę i umieścić końcówkę igły w zawieszynie, jak przedstawia rys. 9. powoli pobierać zawiesinę. Strzykawka może napęlniać się powoli, ponieważ zawiesina jest gęstą mieszaniną. Jeśli zatrzymuje przepływ lub pojawiają się pęcherzyki, delikatnie postukać w strzykawkę palcami. Lekko nacisnąć na tłok, aby pozbyć się pęcherzyków powietrza. Następnie dalej napęlniać strzykawkę odpowiednią objętością zawiesiny zgodnie z zaleceniami lekarza. Wyjąć strzykawkę z fiolki.



rys. 9

Wstrzyknięcie zawiesiny

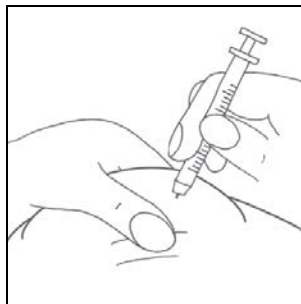
10. Delikatnie postukać w strzykawkę, aby usunąć pęcherzyki powietrza. Trzymać strzykawkę końcówką do góry. Delikatnie przycisnąć tłok aż do pojawienia się małej kropli zawiesiny na końcówce igły.



rys. 10

11. Oczyszczyć miejsce wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem. Nie dotykać igły i nie pozwolić jej na kontakt z którąkolwiek powierzchnią przed wstrzyknięciem.

12. Delikatnie chwycić oczyszczoną skórę, tworząc fałd skórny. Trzymać fałd pomiędzy kciukiem a palcem wskazującym podczas całego wstrzykiwania. Mocno trzymać strzykawkę palcami. Włożyć całą igłę do fałdu skórniego pod kątem prostym (90 stopni), jak przedstawia rys. 12.



rys. 12

13. Wstrzyknąć zawiesinę w ciągu 5 sekund, delikatnie popychając tłok, aż do opróżnienia strzykawki. Podczas wstrzykiwania powoli puścić skórę. Po wstrzyknięciu odczekać kilka sekund, a następnie szybko wyciągnąć igłę z nadal wciśniętym tłokiem. Delikatnie przycisnąć miejsce wstrzyknięcia suchym wacikiem lub gazą. W razie pojawienia się kropli krwi naciskać dalej przez kilka chwil. Przykleić plaster w miejscu wstrzyknięcia.

Zawiesina jest przeznaczona do natychmiastowego jednorazowego użytku. Pozostałe po wstrzyknięciu resztki zawiesiny należy usunąć.

14. Po jednorazowym użyciu pozbyć się w bezpieczny sposób wszystkich wykorzystanych igieł iniekcyjnych i strzykawek.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Somatropin Biopartners

W razie zastosowania większej niż zalecana dawki leku Somatropin Biopartners należy skonsultować się z lekarzem.

Jeśli pacjent zastosował zbyt wiele leku, początkowo stężenie cukru we krwi może się zmniejszyć i stać się zbyt niskie. Następnie może się ono zwiększyć i być zbyt wysokie. Długotrwałe przedawkowanie może spowodować nadmierny wzrost uszu, nosa, warg, języka i kości policzkowych.

Pominięcie zastosowania leku Somatropin Biopartners

Lek ten stosuje się raz na tydzień. Ważne jest, aby stosować każdą dawkę o stałej porze. W przypadku pominięcia dawki leku należy skontaktować się z lekarzem, który pomoże ustalić nowy schemat dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Somatropin Biopartners

Przed przerwaniem leczenia należy zwrócić się do lekarza o radę. Przerwanie lub wczesne zakończenie leczenia tym lekiem może zmniejszyć skuteczność leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób) były obrzęk w miejscu wstrzyknięcia i rozwój substancji (przeciwciał) we krwi, które wiążą hormon wzrostu. Działania niepożądane były na ogół przemijające i łagodne do umiarkowanego.

Podczas leczenia hormonami wzrostu odnotowano rozwój nowych nowotworów lub nawrót istniejących wcześniej guzów. Nie wiadomo, jak często może to wystąpić, ale jeśli pacjent podejrzewa, że tak jest, powinien skontaktować się z lekarzem, ponieważ może być konieczne przerwanie leczenia.

Działania niepożądane mogą wystąpić w następujących częstotliwościach:

Często, mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób

- zmęczenie lub przyrost masy ciała z powodu niedoczynności tarczycy
- obniżona czynność nadnerczy (co może objawiać się zmęczeniem)
- łagodny wzrost poziomu cukru we krwi
- ból głowy, ospałość (brak energii), zawroty głowy
- wymioty, ból brzucha
- przebarwienie skóry
- ból stawów, ramion lub nóg
- ból, przebarwienie, obrzęk, stwardnienie, zaczerwienienie lub uczucie ciepła w miejscu wstrzyknięcia
- obrzęk tkanek
- gorączka
- zmiany poziomu niektórych hormonów we krwi

Rzadko, mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób

- zaburzenia czucia, takie jak kłucie, mrowienie i świąd
- wysokie ciśnienie krwi

Bardzo rzadko, mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 osób

- bezsenność
- powiększenie piersi u mężczyzn

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zmniejszona odpowiedź na insulinę (oporność na insulinę)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego [w załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Somatropin Biopartners

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Warunki przechowywania nieotwartego produktu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Okres ważności po odtworzeniu w rozpuszczalniku

Produkt należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Somatropin Biopartners

Substancją czynną leku jest somatropina.

- **Somatropin Biopartners 10 mg:** Jedna fiolka z proszkiem dostarcza 10 mg somatropiny, co odpowiada 30 j.m. Po przygotowaniu 0,5 ml zawiesiny zawiera 10 mg somatropiny (20 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 20 mg:** Jedna fiolka z proszkiem dostarcza 20 mg somatropiny, co odpowiada 60 j.m. Po przygotowaniu 1 ml zawiesiny zawiera 20 mg somatropiny (20 mg/ml).

Pozostałe składniki to: hialuronian sodu, fosfolipidy jaj, sodu diwodorofosforan bezwodny i disodu fosforan bezwodny.

Jak wygląda Somatropin Biopartners i co zawiera opakowanie

Somatropin Biopartners to proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu. Proszek jest biały lub prawie biały; rozpuszczalnik jest przezroczystym płynem.

- **Somatropin Biopartners 10 mg:** 10 mg (30 j.m.) somatropiny w postaci proszku w szklanej fiolce, zamkniętej gumowym korkiem (butyl) i jasnozielonym zrywaniem wieczkiem (aluminium i tworzywo sztuczne), oraz 1,5 ml rozpuszczalnika (trójglicerydy średniołańcuchowe) w szklanej fiolce z gumowym korkiem (butyl).
Wielkości opakowania: 1 fiolka proszku i 1 fiolka rozpuszczalnika oraz 4 fiolki proszku i 4 fiolki rozpuszczalnika.
- **Somatropin Biopartners 20 mg:** 20 mg (60 j.m.) somatropiny w postaci proszku w szklanej fiolce, zamkniętej gumowym korkiem (butyl) i zielonym zrywaniem wieczkiem (aluminium i tworzywo sztuczne), oraz 1,5 ml rozpuszczalnika (trójglicerydy średniołańcuchowe) w szklanej fiolce z gumowym korkiem (butyl).
Wielkość opakowania: 1 fiolka proszku i 1 fiolka rozpuszczalnika oraz 4 fiolki proszku i 4 fiolki rozpuszczalnika.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

BIOTON S.A.
Macierzysz, ul. Poznańska 12
05-850 Ożarów Mazowiecki
Polska

Data zatwierdzenia ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu