

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Somatropin Biopartners 2 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala dostavi 2 mg somatropina* (kar ustreza 6 i.e.).

Po rekonstituciji 0,2 ml suspenzije vsebuje 2 mg somatropina (10 mg/ml).

*Izdelanega v celicah *Saccharomyces cerevisiae* z metodo rekombinantne DNA

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Bel do belkast prašek. Vehikel je bistra, oljna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Somatropin Biopartners je indicirano kot nadomestno zdravljenje endogenega ravnega hormona pri odraslih s pomanjkanjem ravnega hormona (GHD, *growth hormone deficiency*), ki se začne v otroštvu ali odrasli dobi.

Začetek v odrasli dobi: Bolniki z GHD v odrasli dobi so opredeljeni kot bolniki z znano patologijo osi hipotalamus–hipofiza in z vsaj enim dodatno znanim pomanjkanjem hipofiznega hormona, ki ni prolaktin. Ti bolniki naj opravijo en dinamični test, s katerim se bodisi dokaže bodisi izključi GHD. Začetek v otroštvu: Pri bolnikih z izoliranim GHD od otroštva dalje (brez dokazov bolezni osi hipotalamus–hipofiza ali obsevanja glave) je treba priporočiti dva dinamična testa, razen pri tistih z nizkimi koncentracijami insulina podobnega ravnega dejavnika I (IGF-I, *Insulin-Like Growth Factor-I*) (<-2 standardna odklona (SDS, *Standard Deviation Score*)), pri katerih zadošča en test. Mejna točka dinamičnega testa mora biti strogo določena.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Diagnozo in zdravljenje s tem zdravilom morajo začeti in spremljati zdravniki, ki imajo ustrezne izkušnje pri diagnosticiranju in zdravljenju bolnikov z GHD.

Odmerjanje

Zdravilo Somatropin Biopartners se daje subkutano v koncentraciji 10 mg/ml.

Začetni odmerek

Na splošno je začetni odmerek 2 mg enkrat na teden za vse bolnike, razen za ženske, ki prejemajo peroralno estrogensko terapijo, ki naj prejmejo 3 mg enkrat na teden. Pri starejših bolnikih in bolnikih s prekomerno telesno težo bo morda potreben manjši začetni odmerek.

Spol	Začetni odmerek
Moški	2 mg (6 i.e.)
Ženske (ki ne dobivajo peroralnega estrogena)	2 mg (6 i.e.)
Ženske (ki dobivajo peroralni estrogen)	3 mg (9 i.e.)

Prilagajanje odmerka

Na začetku je treba pri bolnikih oceniti ravni IGF-I v 3- do 4-tedenskih intervalih, dokler ni SDS IGF-I v ciljnem razponu od -0,5 do +1,5. Vzorci se jemljejo 4 dni po predhodnem odmerku (4. dan). Glede na bolnikov odziv IGF-I bo morda treba odmerek ponovno prilagoditi. Na ravni IGF-I se je treba odzvati, kot je navedeno spodaj.

SDS IGF-I	Dejanje glede na prejšnji odmerek	Posamezna sprememba odmerka
SDS IGF-I nižji kot -1	povečanje	+1,5 mg (ženske, ki dobivajo peroralni estrogen) +1,0 mg (vsi drugi bolniki)
SDS IGF-I v razponu -1 do +1 in manj kot 1 SDS povečanje od izhodišča	povečanje	+1,5 mg (ženske, ki dobivajo peroralni estrogen) +1,0 mg (vsi drugi bolniki)
SDS IGF-I v razponu -1 do +1 in več kot 1 SDS povečanje od izhodišča	ohranjanje	brez
SDS IGF-I v razponu +1 do +2	ohranjanje ali zmanjšanje, odvisno od kliničnega statusa	brez ali -0,5 mg (vsi bolniki)
SDS IGF-I večji kot +2	zmanjšanje	-0,5 mg (vsi bolniki)

IGF-I = insulinu podobni rastni dejavnik-I, SDS = standardni odklon.

Pretvorba iz potrebnega odmerka v volumen injekcije in jakost vial

Odmerek somatotropina (mg)	viale in vehikel, potrebni za pripravo enega odmerka*	Volumen injekcije (ml)
1	ena 2-mg viala, rekonstituirana z 0,4 ml vehikla	0,1
1,5		0,15
2		0,2

* Vsaka viala vsebuje presežek praška somatotropina, kar omogoča izvek potrebne količine rekonstituiranega somatotropina (glejte poglavje 6.6).

Za druge odmerke so na voljo vial s 4 ali 7 mg somatotropina.

Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek. Cilj zdravljenja je doseči koncentracije IGF-I znotraj -0,5 in +1,5 SDS s starostno korekcijo srednje vrednosti.

Za dosego opredeljenega cilja zdravljenja utegnejo moški potrebovati manjše odmerke ravnega hormona od žensk. Peroralno dajanje estrogenov pri ženskah poveča potrebni odmerek. Zlasti pri moških je mogoče sčasoma opaziti povečano občutljivost na rastni hormon (izraženo kot spremembo v

IGF-I na odmerek ravnega hormona). Natančnost odmerka ravnega hormona je zato treba preveriti vsakih 6 mesecev.

Odmerjanje somatotropina je treba zmanjšati v primerih vztrajnega edema ali hude parestezije, da se prepreči razvoj sindroma karpalnega kanala.

Odmerek se lahko naenkrat zmanjša v korakih po 0,5 mg. Če simptomi, zaradi katerih je bil odmerek zmanjšán, izginejo, je mogoče odmerek po presoji zdravnika ohraniti na zmanjšani ravni ali pa ga povečati v skladu z zgoraj opisano shemo prilagajanja odmerka. Če se simptomi po povečanju odmerka ponovno pojavijo, je treba ohraniti prejšnji nižji odmerek.

Posebne populacije

Starejši ljudje

Izkušenj z zdravljenjem bolnikov, starejših od 60 let, je malo. Morda je treba z višjo starostjo odmerek zmanjšati.

Okvarjeno delovanje ledvic/jeter

Podatkov o bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter ni, zato posebnih priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Zdravilo Somatropin Biopartners 2 mg ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo dolgoročnega zdravljenja zaostanka v rasti zaradi nezadostnega izločanja endogenega ravnega hormona. Za zdravljenje otrok in mladostnikov, starih 2 do 18 let, je treba uporabiti vialo z 10 mg in 20 mg zdravila.

Način uporabe

Bolnika ali negovalca je treba poučiti, kako naj (si) zdravilo (samo)injicirajo, in s tem zagotoviti, da razumejo postopek uporabe.

Zdravilo Somatropin Biopartners se daje subkutano enkrat na teden. Po rekonstituciji je treba injekcijo dati takoj.

Subkutano injekcijo je zavoljo čim boljšega sodelovanja bolnika vedno treba dati ob istem času dneva, mesto injiciranja pa je treba menjavati, da se prepreči lipoatrofija.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Somatotropina se ne sme uporabljati, če obstajajo znaki dejavnega tumorja. Intrakranialni tumorji morajo biti nedejavni, zdravljenje tumorja pa je treba zaključiti pred začetkom zdravljenja z ravnim hormonom. Če obstajajo znaki rasti tumorja, je treba zdravljenje prekiniti.
- S somatotropinom se ne sme zdraviti bolnikov z akutno kritično boleznijo, nastalo zaradi zapletov po operaciji na odprtem srcu ali v trebuhu, bolnikov z večkratnimi neugodnimi poškodbami ter bolnikov z akutno odpovedjo dihanja ali podobnimi stanji.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Malignosti

Pri bolnikih z obstoječimi malignostmi je treba z rutinskimi pregledi ugotavljati znake napredovanja ali ponovnega pojava bolezni.

Benigna intrakranialna hipertenzija

Pri bolnikih s hudim ali ponavljajočim se glavobolom, motnjami vida, slabostjo in/ali bruhanjem se priporoča fundoskopija za odkrivanje edema papile. Če je edem papile potrjen, je treba razmisliti o diagnozi benigne intrakranialne hipertenzije in, če je potrebno, prekiniti zdravljenje z rastnim hormonom. Trenutno ni dovolj dokazov za vodenje kliničnega odločanja pri bolnikih z odpravljeno intrakranialno hipertenzijo. Če se zdravljenje z rastnim hormonom ponovno začne, je treba bolnika skrbno spremljati, da bi zaznali simptome intrakranialne hipertenzije.

Preobčutljivost na insulin

Ker lahko humani rastni hormon (hGH, *human growth hormone*) pri nekaterih bolnikih povzroči odpornost proti insulinu in hiperglikemijo, je treba biti pri teh bolnikih pozoren na morebiten pojav znakov neprenašanja glukoze. Pri bolnikih z že izraženo sladkorno boleznijo utegne zdravljenje s somatotropinom na začetku zdravljenja zahtevati prilagoditev odmerka antidiabetičnega zdravila. Bolnike s sladkorno boleznijo, neprenašanjem glukoze ali dodatnimi dejavniki tveganja za sladkorno bolezen je treba med zdravljenjem s somatotropinom skrbno spremljati.

Delovanje ščitnice

Med zdravljenjem s somatotropinom se je zvečala pretvorba T4 v T3. Posledica tega je zmanjšanje serumske vrednosti T4 in zvečanje koncentracije T3. Pri bolnikih s centralnim subkliničnim hipotiroidizmom se lahko pri uvedbi zdravljenja z rastnim hormonom pojavi hipotiroidizem. Neustrezno zdravljenje hipotiroidizma lahko prepreči optimalni odziv na somatotropin. Pri bolnikih s hipotiroidizmom, ki prejemajo nadomestno zdravljenje s tiroksinom, se lahko pojavi blag hiperpituitarizem. Zato je treba pri vseh bolnikih natančno spremljati delovanje ščitnice.

Delovanje nadledvičnih žlez

Zdravljenje z rastnim hormonom lahko pospeši razvoj insuficience nadledvične žleze in morebitnih smrtnih adrenalnih kriz pri bolnikih z organskim GHD ali idiopatičnim panhipopituitarizmom. Zato je ključnega pomena, da se ocenijo izhodiščni in stresni odmerki glukokortikoidov, ki jih bo morda treba po uvedbi zdravljenja z rastnim hormonom prilagoditi.

Odrasli z začetkom GHD v otroštvu

Mlade odrasle bolnike z zaprtimi epifizami, ki so se predhodno kot otroci zdravili zaradi GHD, je treba ponovno oceniti za GHD s kriteriji za odrasle bolnike (glejte poglavje 4.1), preden se začne nadomestno zdravljenje z odmerki, priporočenimi za odrasle.

Druga opozorila

To zdravilo ni indicirano za zdravljenje bolnikov, ki ne rastejo zaradi Prader-Willijevega sindroma, razen če so bili diagnosticirani tudi z GHD. Obstajajo poročila o apneji v spanju in nenadni smrti po uvedbi zdravljenja z rastnim hormonom pri bolnikih s Prader-Willijevim sindromom, ki so imeli enega ali več od naslednjih dejavnikov tveganja: huda debelost, obstrukcija zgornjih dihal ali apneja v spanju v anamnezi ali neidentificirana okužba dihal.

Po nehotnem intramuskularnem injiciranju se lahko pojavi hipoglikemija.

Protitelesa

Pri nekaterih bolnikih se lahko razvijejo protitelesa na to zdravilo. Zdravilo Somatropin Biopartners je povzročilo razvoj protiteles pri približno 4 % odraslih bolnikov. Vezavna dejavnost teh protiteles je bila nizka, njihov nastanek pa ni imel nobenih kliničnih posledic.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Čezmerno zdravljenje z glukokortikoidi lahko zavira učinek hGH. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z glukokortikoidi, je treba odmerek skrbno prilagoditi.

Rastni hormon poveča pretvorbo tiroksina (T4) v triiodotironin (T3) zunaj ščitnice in lahko tako razkrije začetni hipotiroidizem. Morda bo treba uvesti ali prilagoditi nadomestno zdravljenje s tiroksinom.

Rastni hormon zmanjšuje pretvorbo kortizona v kortizol in lahko razkrije predhodno neodkrit centralni hipoadrenalizem ali povzroči neučinkovitost nizkih nadomestnih odmerkov glukokortikoidov. Pri ženskah, ki jemljejo peroralne estrogene, bodo morda potrebni višji odmerki somatropina, da se doseže cilj zdravljenja, glejte poglavje 4.2.

Bolnike, ki uporabljajo insulin za sladkorno bolezen, je treba med zdravljenjem s somatropinom skrbno spremljati. hGH lahko povzroči odpornost na insulin, zato bo morda treba prilagoditi odmerek insulina.

Uporaba somatropina lahko poveča očistek spojin, ki jih presnavljajo izoencimi citokroma P450. Očistek spojin, ki jih presnavlja citokrom P450 3A4 (npr. spolni steroidi, kortikosteroidi, antikonvulzivi in ciklosporin), se lahko poveča, kar povzroči manjše koncentracije teh spojin v plazmi. Klinični pomen tega učinka ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravila Somatropin Biopartners ne uporabljajte pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi tega zdravila pri nosečnicah ni. Zelo omejeni podatki o izpostavljenosti drugim pripravkom somatropina v zgodnji nosečnosti ne kažejo na neželene izide nosečnosti. Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Med normalno nosečnostjo ravni hipofiznega rastnega hormona po 20 tednih nosečnosti močno padejo, do 30 tedna pa jih skoraj v celoti nadomesti rastni hormon posteljice. Ob upoštevanju tega ni verjetno, da bi bilo potrebno nadaljevanje nadomestnega zdravljenja s somatropinom pri ženskah s pomanjkanjem rastnega hormona v tretjem trimesečju nosečnosti. Zdravila Somatropin Biopartners ne uporabljajte pri nosečnicah.

Dojenje

Kliničnih študij z zdravilom Somatropin Biopartners niso opravili. Ni znano, ali se somatropin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko, vendar pa ni verjetno, da bi se nepoškodovane beljakovine absorbirale iz prebavil dojenčkov. Pri dajanju tega zdravila je potrebna previdnost.

Plodnost

Študije na živalih z drugimi oblikami somatropina so pokazale neželene učinke, vendar razpoložljivi predklinični podatki ne zadoščajo za sklepanje o uporabi pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Somatropin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih je bilo vključenih približno 530 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Somatropin Biopartners. Če so se pojavile neželene reakcije, so bile te prehodne, njihova resnost pa je bila v glavnem blaga do zmerna. Varnostni profil zdravila Somatropin Biopartners je v glavnem v skladu z dobro znanim varnostnim profilom vsakodnevnega zdravljenja z ravnim hormonom. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so reakcije, povezane z mestom injiciranja, periferni edem, glavobol, mialgija, artralgiya, parestezija, hipotiroidizem in zmanjšanje prostega tiroksina.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Naslednje neželene učinke so opazili pri zdravljenju z zdravilom Somatropin Biopartners v 6-mesečni kontrolirani klinični študiji s 151 odraslimi bolniki s pomanjkanjem ravnega hormona z začetkom v odrasli dobi ali v otroštvu, in v 6-mesečnem podaljšku študije. Dodatna poročila, ki temeljijo na objavljenih informacijah za vsakodnevno zdravljenje z ravnim hormonom, so označena z zvezdico. Pogostnost neželenih učinkov je navedena po naslednjem dogovoru: Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

Infekcijske in parazitske bolezni

pogosti: herpes simplex

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

pogosti: napredovanje novotvorbe (1 primer napredovanja novotvorbe pri bolnici z anamnezo neurofibromatoze in zdravljenja z obsevanjem), akrohordon, kraniofaringiom

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogosti: zmanjšano ali povečano število belih krvnih celic, povečana raven glikoziliranega hemoglobina, zmanjšana raven hemoglobina

Bolezni imunskega sistema

pogosti: nastanek protiteles proti ravnemu hormonu

Bolezni endokrinega sistema

pogosti: adrenalna insuficienca, zmanjšanje vrednosti prostega tiroksina, zmanjšanje vrednosti prostega trijodtironina, povečanje vrednosti TSH v krvi, hipotiroidizem*

Presnovne in prehranske motnje

zelo pogosti: blaga hiperglikemija*

pogosti: vpliv na glukozo na tešče, hiperlipidemija, povečanje ravni insulina v krvi, povečanje ravni holesterola v krvi, zmanjšanje ravni natrija v krvi, povečanje ravni trigliceridov v krvi, povečanje ravni glukoze v krvi, povečanje ali zmanjšanje ravni HDL, povečanje ravni LDL

neznana: odpornost na insulin*

Psihiatrične motnje

pogosti: nespečnost

Bolezni živčevja

zelo pogosti: glavobol

pogosti: parestezija, hipestezija, sindrom karpalnega kanala, omotica, zaspanost

redki: benigna intrakranialna hipertenzija*

Očesne bolezni

pogosti: konjunktivitis, zmanjšana ostrina vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

pogosti: vrtoglavica

Srčne bolezni

pogosti: tahikardija, nenormalen/nepravilen srčni utrip

Žilne bolezni

pogosti: hipertenzija, povečan krvi tlak

Bolezni dihal, prsne koše in mediastinalnega prostora

pogosti: krvavitev iz nosu

Bolezni prebavil

pogosti: navzea

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogosti: hiperbilirubinemija, holecistitis, nenormalni rezultati jetrnih testov

Bolezni kože in podkožja

pogosti: oteklost obraza, akne, alergijski dermatitis, hiperhidroza, urtikarija, izpuščaj

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti: bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah, artralgijska bolečina, bolečine v ramenih, mišično-skeletna togost, bolečine v kosteh, mišična šibkost, občutek teže, tendonitis, oteklost sklepov, artritis, mišično-skeletna bolečina, mialgija*

Bolezni sečil

pogosti: hematurija, povečana raven sečne kisline v krvi, povečana raven kreatinina v krvi

Motnje reprodukcije in dojk

pogosti: boleče bradavice

občasni: ginekomastija*

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

zelo pogosti: periferni edem, edem (lokalni in generaliziran)*

pogosti: utrujenost, bolečina, astenija, obrazni edem, lokalna oteklina, edem, žeja, splošno slabo počutje, bolečine v prsnem košu, povečanje telesne mase, bolečina na mestu injiciranja

Preiskave

pogosti: povečana raven fosforja v krvi, povečana ali zmanjšana raven insulinu podobnega ravnega dejavnika

Opis izbranih neželenih učinkov

Imunogenost

Pri nekaterih bolnikih se lahko razvijejo protitelesa proti rhGH. Zdravilo Somatropin Biopartners je povzročilo razvoj protiteles pri približno 4 % odraslih bolnikov. Vezavna dejavnost teh protiteles je bila nizka, njihov nastanek pa ni imel nobenih kliničnih posledic.

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom, so opazili nizke titre protiteles proti beljakovinam gostiteljskih celic (*anti-S. cerevisiae*), ki so bile podobne kot pri normalni nezdravljene populaciji. Ni verjetno, da bi bilo nastajanje teh protiteles z nizko vezavno dejavnostjo klinično pomembno.

Malignosti/tumorji

V časovnem razmerju z zdravljenjem s somatropinom so poročali o primerih ponovnih pojavov malignih in benignih tumorjev, na novo nastalih tumorjev in sekundarnih tumorjev.

Pediatrična populacija

Z izjemo reakcij na mestu injiciranja in nastajanjem protiteles proti rhGH, o katerih so pogosteje poročali pri otrocih kot pri odraslih, je profil varnosti zdravila Somatropin Biopartners za otroke in odrasle podoben.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno preveliko odmerjanje lahko najprej povzroči hipoglikemijo, pozneje pa hiperglikemijo. Zaradi podaljšanega sproščanja tega zdravila se pričakovane najvišje ravni ravnega hormona pojavijo približno 15 ur po injiciranju, glejte poglavje 5.2. Dolgotrajno preveliko odmerjanje lahko povzroči pojav znakov in simptomov gigantizma in/ali akrogemalije, ki so podobni tistim pri čezmernem izločanju hGH.

Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Za preveliki odmerek somatropina ni znanega antidota. Po prevelikem odmerjanju se priporoča spremljanje delovanja ščitnice.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hipofizni in hipotalamični hormoni in sorodne učinkovine, hormoni prednjega režnja hipofize in sorodne učinkovine, oznaka ATC: H01AC01

Somatropin v tem zdravilu je polipeptidni hormon, pridelan z metodo rekombinantne DNA. Ima 191 aminokislinskih ostankov in molekulsko maso 22.125 daltonov. Aminokislinsko zaporedje zdravilne učinkovine je identično aminokislinskemu zaporedju hGH hipofiznega izvora. Somatropin v tem zdravilu se sintetizira v celicah kvasovk (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mehanizem delovanja

Biološki učinki somatotropina so enakovredni hGH hipofiznega izvora.

Somatropin spodbuja celično sintezo beljakovin in zadrževanje dušika. Najbolj poudarjen učinek somatotropina pri otrocih je, da stimulira rastne plosče dolgih kosti.

Farmakodinamični učinki

Somatropin stimulira presnovo maščob, zviša raven plazemskih maščobnih kislin in holesterola lipoproteinov visoke gostote (HDL, *High-Density Lipoprotein*) ter zniža skupno koncentracijo plazemskega holesterola.

Zdravljenje s somatotropinom ima koristen učinek na zgradbo telesa pri bolnikih z GHD, in sicer tako, da se zmanjšajo zaloge maščob v telesu, zveča pa se delež puste telesne mase. Dolgotrajno zdravljenje pri bolnikih s pomanjkanjem ravnega hormona zveča mineralno gostoto kosti.

Somatropin lahko povzroči rezistenco na insulin. Visoki odmerki somatotropina lahko okvarijo toleranco za glukozo.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost pri odraslih s pomanjkanjem ravnega hormona so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, vzporedni, multicentrični študiji faze III. Ta osrednja študija faze III je zajela 151 bolnikov s pomanjkanjem ravnega hormona, ki se je začelo v odrasli dobi ali v otroštvu, in je trajala 6 mesecev. Po 6 mesecih tedenskega zdravljenja z zdravilom Somatotropin Biopartners je prišlo do statistično značilnega 1,6-kilogramskega zmanjšanja maščobne mase v skupini, ki je prejela zdravilo Somatotropin Biopartners, v primerjavi s skupino s placebom. Podobno izboljšanje so opazili za sekundarne opazovane parametre učinkovitosti, namreč povečanje puste telesne mase, serumskega IGF-I in SDS IGF-I. Učinki so se ohranili ves čas 6-mesečnega obdobja spremljanja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po ponavljajočem se tedenskem subkutanem dajanju povprečnega odmerka 4,4 mg somatotropina s podaljšanim sproščanjem odraslim bolnikom z GHD, je bila C_{max} plazemskega hGH približno 4,5 ng/ml in t_{max} 15 ur. Navidezni končni razpolovni čas je bil za odrasle približno 16,8 ur, kar verjetno kaže na počasno absorpcijo z mesta injiciranja.

t_{max} je bil kasnejši, razpolovni čas pa daljši po dajanju zdravila Somatotropin Biopartners kot pri dajanju zdravil s takojšnjim sproščanjem, ki so jih prej dajali istim osebam enkrat na dan, kar kaže na počasnejše in podaljšano sproščanje hGH z mesta injiciranja zdravila Somatotropin Biopartners.

Porazdelitev

Kopičenja hGH po večkratnem odmerjanju tega zdravila niso opazili.

Biotransformacija / Izločanje

Presnova hGH poteka v obliki klasične razgradnje beljakovin v jetrih in ledvicah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične farmakokinetične in farmakodinamične študije pri psih in mladih opicah so pokazale, da je zdravilo Somatropin Biopartners sproščalo rekombinantni hGH na podaljšan način in povečalo serumski IGF-I za podaljšano obdobje, ki je trajalo do 5–6 dni.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije na živalih za to zdravilo ne zadoščajo za celovito ocenitev možnega vpliva na sposobnost razmnoževanja. Iz študij vpliva na sposobnost razmnoževanja, opravljenih z drugimi zdravili s somatotropinom, ni dokazov o povečanem tveganju za neželene učinke za zarodek ali plod. Odmerki višji od terapevtskih odmerkov pri ljudeh, so pokazali neželene učinke na sposobnost razmnoževanja pri podganjih samcih in samicah in pasjih samcih, morda zaradi prekinitve reguliranja hormonov. Pri kuncih in opicah niso opazili neželenih učinkov.

Dolgoročnih študij kancerogenosti z zdravilom Somatropin Biopartners niso izvajali. Specifičnih študij lokalnega prenašanja pri živalih po subkutani injekciji ni, vendar so podatki iz študij toksičnosti pri ponavljajočem se odmerjanju pokazali otekline in vnetne infiltrate na mestu injiciranja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:
natrijev hialuronat
jajčni fosfolipidi
brezvodni natrijev dihidrogenfosfat
brezvodni dinatrijev fosfat

Vehikel:
srednjeveržni trigliceridi

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po rekonstituciji: Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek: Viala (steklo tipa I), zaprta z gumijastim zamaškom (butil) in rumeno prekrivno zaporko (aluminij in plastika).
Vehikel: Viala (steklo tipa I), zaprta z gumijastim zamaškom (butil) in prekrivno zaporko (aluminij in plastika).

Ena viala praška dostavi 2 mg somatropina; ena viala vehikla vsebuje 1,5 ml tekočine.
Velikost pakiranja: 4 viala s praškom in 4 viala z vehiklom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucija

Zdravilo Somatropin Biopartners 2 mg je treba rekonstituirati z 0,4 ml vehikla.

Suspenzija mora biti enotnega in belega videza.

Viala vsebuje presežek praška somatropina, kar omogoči odvzem do 2 mg (0,2 ml suspenzije) rekonstituiranega somatropina.

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

Rekonstitucija in redčenje morata potekati z aseptičnimi tehnikami, da se zagotovi sterilnost pripravljene suspenzije. Vialo z vehiklom je treba ogreti na sobno temperaturo, na vialo s praškom pa je treba potrkati in jo stresti, da se prašek prosto premika. Po odstranitvi zaščitnih zapork z obeh vial je treba gumijasta zamaška očistiti z alkoholno blazinico. Za izvleko vehikla iz viala je treba uporabiti 1 ml graduirano injekcijsko brizgo velikosti 19 G ali večjo. Injekcijsko brizgo napolnite z volumnom zraka, ki je enak količini potrebnega vehikla za injiciranje, in zrak injicirajte v vialo z vehiklom za lažji izvlek vehikla. Vialo nato obrnite navzdol z vstavljenjo injekcijsko brizgo, pri tem naj bo konica igle v vehiklu. Da odstranite mehurčke, nežno potrkajte po injekcijski brizgi. Bat nežno potiskajte, dokler ne odstranite vseh mehurčkov iz injekcijske brizge in igle. Injekcijsko brizgo napolnite s pravilno količino vehikla za injekcijo, kot je navedeno zgoraj, nato pa iglo injekcijske brizge izvlecite iz viala. Morebitnega preostanka vehikla ne hranite za drugo pripravo.

Iglo držite na notranjo steno viala in v vialo s praškom injicirajte celotno vsebino injekcijske brizge. Močno vrtite vialo, dokler ni vsebina povsem premešana, pri tem pa se ne dotikajte gumijastega vrha. To običajno traja približno 60 sekund, lahko pa traja do 90 sekund. Prenehajte z vrtenjem, ko opazite, da je suspenzija homogena in bela ter se je ves prašek na dnu razpustil. Po rekonstituciji morate zdravilo uporabiti takoj, preden se suspenzija usede. Če suspenzije ne uporabite takoj, jo morate tik pred injiciranjem rekonstituirati z vrtenjem. S sterilno injekcijsko brizgo z iglo velikosti 26 G izvlecite potrebno količino: vialo obrnite navzdol z vstavljenjo injekcijsko brizgo in iglo v suspenziji, ki jo nato počasi izvlecite. Da odstranite zračne mehurčke, nežno potrkajte po injekcijski brizgi. Prašek mora biti homogeno suspendiran v vehiklu injekcije, preden jo uporabite. Injekcijsko brizgo držite navpik in z nežnim pritiskanjem na bat iztisnite majhno kapljico na koncu igle. Mesto injiciranja očistite z alkoholno blazinico in injicirajte suspenzijo v obdobju 5 sekund.

Podrobne informacije o dajanju tega zdravila najdete v poglavju 3 navodila za bolnika.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/849/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05. avgust 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Somatropin Biopartners 4 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala dostavi 4 mg somatotropina* (kar ustreza 12 i.e.).

Po rekonstituciji 0,4 ml suspenzije vsebuje 4 mg somatotropina (10 mg/ml).

*Izdelanega v celicah *Saccharomyces cerevisiae* z metodo rekombinantne DNA

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Bel do belkast prašek. Vehikel je bistra, oljna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Somatropin Biopartners je indicirano kot nadomestno zdravljenje endogenega rastnega hormona pri odraslih s pomanjkanjem rastnega hormona (GHD, *growth hormone deficiency*), ki se začne v otroštvu ali odrasli dobi.

Začetek v odrasli dobi: Bolniki z GHD v odrasli dobi so opredeljeni kot bolniki z znano patologijo osi hipotalamus–hipofiza in z vsaj enim dodatno znanim pomanjkanjem hipofiznega hormona, ki ni prolaktin. Ti bolniki naj opravijo en dinamični test, s katerim se bodisi dokaže bodisi izključi GHD. Začetek v otroštvu: Pri bolnikih z izoliranim GHD od otroštva dalje (brez dokazov bolezni osi hipotalamus–hipofiza ali obsevanja glave) je treba priporočiti dva dinamična testa, razen pri tistih z nizkimi koncentracijami insulina podobnega rastnega dejavnika I (IGF-I, *Insulin-Like Growth Factor-I*) (<-2 standardna odklona (SDS, *Standard Deviation Score*)), pri katerih zadošča en test. Mejna točka dinamičnega testa mora biti strogo določena.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Diagnozo in zdravljenje s tem zdravilom morajo začeti in spremljati zdravniki, ki imajo ustrezne izkušnje pri diagnosticiranju in zdravljenju bolnikov z GHD.

Odmerjanje

Zdravilo Somatropin Biopartners se daje subkutano v koncentraciji 10 mg/ml.

Začetni odmerek

Na splošno je začetni odmerek 2 mg enkrat na teden za vse bolnike, razen za ženske, ki prejemajo peroralno estrogensko terapijo, ki naj prejmejo 3 mg enkrat na teden. Pri starejših bolnikih in bolnikih s prekomerno telesno težo bo morda potreben manjši začetni odmerek.

Spol	Začetni odmerek
Moški	2 mg (6 i.e.)
Ženske (ki ne dobivajo peroralnega estrogena)	2 mg (6 i.e.)
Ženske (ki dobivajo peroralni estrogen)	3 mg (9 i.e.)

Prilagajanje odmerka

Na začetku je treba pri bolnikih oceniti ravni IGF-I v 3- do 4-tedenskih intervalih, dokler ni SDS IGF-I v ciljnem razponu od -0,5 do +1,5. Vzorci se jemljejo 4 dni po predhodnem odmerku (4. dan). Glede na bolnikov odziv IGF-I bo morda treba odmerek ponovno prilagoditi. Na ravni IGF-I se je treba odzvati, kot je navedeno spodaj.

SDS IGF-I	Dejanje glede na prejšnji odmerek	Posamezna sprememba odmerka
SDS IGF-I nižji kot -1	povečanje	+1,5 mg (ženske, ki dobivajo peroralni estrogen) +1,0 mg (vsi drugi bolniki)
SDS IGF-I v razponu -1 do +1 in manj kot 1 SDS povečanje od izhodišča	povečanje	+1,5 mg (ženske, ki dobivajo peroralni estrogen) +1,0 mg (vsi drugi bolniki)
SDS IGF-I v razponu -1 do +1 in več kot 1 SDS povečanje od izhodišča	ohranjanje	brez
SDS IGF-I v razponu +1 do +2	ohranjanje ali zmanjšanje, odvisno od kliničnega statusa	brez ali -0,5 mg (vsi bolniki)
SDS IGF-I večji kot +2	zmanjšanje	-0,5 mg (vsi bolniki)

IGF-I = insulinu podobni rastni dejavnik-I, SDS = standardni odklon.

Pretvorba iz potrebnega odmerka v volumen injekcije in jakost vial

Odmerek somatotropina (mg)	viale in vehikel, potrebni za pripravo enega odmerka*	Volumen injekcije (ml)
2,5	ena 4-mg viala, rekonstituirana z 0,6 ml vehikla	0,25
3		0,3
3,5		0,35
4		0,4

* Vsaka viala vsebuje presežek praška somatotropina, kar omogoča izvek potrebne količine rekonstituiranega somatotropina (glejte poglavje 6.6).

Za druge odmerke so na voljo vial z 2 ali 7 mg somatotropina.

Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek. Cilj zdravljenja je doseči koncentracije IGF-I znotraj -0,5 in +1,5 SDS s starostno korekcijo srednje vrednosti.

Za dosego opredeljenega cilja zdravljenja utegnejo moški potrebovati manjše odmerke ravnega hormona od žensk. Peroralno dajanje estrogenov pri ženskah poveča potrebni odmerek. Zlasti pri

moških je mogoče sčasoma opaziti povečano občutljivost na rastni hormon (izraženo kot spremembo v IGF-I na odmerek ravnega hormona). Natančnost odmerka ravnega hormona je zato treba preveriti vsakih 6 mesecev.

Odmerjanje somatotropina je treba zmanjšati v primerih vztrajnega edema ali hude parestezije, da se prepreči razvoj sindroma karpalnega kanala.

Odmerek se lahko naenkrat zmanjša v korakih po 0,5 mg. Če simptomi, zaradi katerih je bil odmerek zmanjšan, izginejo, je mogoče odmerek po presoji zdravnika ohraniti na zmanjšani ravni ali pa ga povečati v skladu z zgoraj opisano shemo prilagajanja odmerka. Če se simptomi po povečanju odmerka ponovno pojavijo, je treba ohraniti prejšnji nižji odmerek.

Posebne populacije

Starejši ljudje

Izkušenj z zdravljenjem bolnikov, starejših od 60 let, je malo. Morda je treba z višjo starostjo odmerek zmanjšati.

Okvarjeno delovanje ledvic/jeter

Podatkov o bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter ni, zato posebnih priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Zdravilo Somatropin Biopartners 4 mg ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo dolgoročnega zdravljenja zaostanka v rasti zaradi nezadostnega izločanja endogenega ravnega hormona. Za zdravljenje otrok in mladostnikov, starih 2 do 18 let, je treba uporabiti vialo z 10 mg in 20 mg zdravila.

Način uporabe

Bolnika ali negovalca je treba poučiti, kako naj (si) zdravilo (samo)injicirajo, in s tem zagotoviti, da razumejo postopek uporabe.

Zdravilo Somatropin Biopartners se daje subkutano enkrat na teden. Po rekonstituciji je treba injekcijo dati takoj.

Subkutano injekcijo je zavoljo čim boljšega sodelovanja bolnika vedno treba dati ob istem času dneva, mesto injiciranja pa je treba menjavati, da se prepreči lipoatrofija.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Somatotropina se ne sme uporabljati, če obstajajo znaki dejavnega tumorja. Intrakranialni tumorji morajo biti nedejavni, zdravljenje tumorja pa je treba zaključiti pred začetkom zdravljenja z ravnim hormonom. Če obstajajo znaki rasti tumorja, je treba zdravljenje prekiniti.
- S somatotropinom se ne sme zdraviti bolnikov z akutno kritično boleznijo, nastalo zaradi zapletov po operaciji na odprtem srcu ali v trebuhu, bolnikov z večkratnimi neugodnimi poškodbami ter bolnikov z akutno odpovedjo dihanja ali podobnimi stanji.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Malignosti

Pri bolnikih z obstoječimi malignostmi je treba z rutinskimi pregledi ugotavljati znake napredovanja ali ponovnega pojava bolezni.

Benigna intrakranialna hipertenzija

Pri bolnikih s hudim ali ponavljajočim se glavobolom, motnjami vida, slabostjo in/ali bruhanjem se priporoča fundoskopija za odkrivanje edema papile. Če je edem papile potrjen, je treba razmisliti o diagnozi benigne intrakranialne hipertenzije in, če je potrebno, prekiniti zdravljenje z rastnim hormonom. Trenutno ni dovolj dokazov za vodenje kliničnega odločanja pri bolnikih z odpravljeno intrakranialno hipertenzijo. Če se zdravljenje z rastnim hormonom ponovno začne, je treba bolnika skrbno spremljati, da bi zaznali simptome intrakranialne hipertenzije.

Preobčutljivost na insulin

Ker lahko humani rastni hormon (hGH, *human growth hormone*) pri nekaterih bolnikih povzroči odpornost proti insulinu in hiperglikemijo, je treba biti pri teh bolnikih pozoren na morebiten pojav znakov neprenašanja glukoze. Pri bolnikih z že izraženo sladkorno boleznijo utegne zdravljenje s somatotropinom na začetku zdravljenja zahtevati prilagoditev odmerka antidiabetičnega zdravila. Bolnike s sladkorno boleznijo, neprenašanjem glukoze ali dodatnimi dejavniki tveganja za sladkorno bolezen je treba med zdravljenjem s somatotropinom skrbno spremljati.

Delovanje ščitnice

Med zdravljenjem s somatotropinom se je zvečala pretvorba T4 v T3. Posledica tega je zmanjšanje serumske vrednosti T4 in zvečanje koncentracije T3. Pri bolnikih s centralnim subkliničnim hipotiroidizmom se lahko pri uvedbi zdravljenja z rastnim hormonom pojavi hipotiroidizem. Neustrezno zdravljenje hipotiroidizma lahko prepreči optimalni odziv na somatotropin. Pri bolnikih s hipotiroidizmom, ki prejemajo nadomestno zdravljenje s tiroksinom, se lahko pojavi blag hiperpituitarizem. Zato je treba pri vseh bolnikih natančno spremljati delovanje ščitnice.

Delovanje nadledvičnih žlez

Zdravljenje z rastnim hormonom lahko pospeši razvoj insuficience nadledvične žleze in morebitnih smrtnih adrenalnih kriz pri bolnikih z organskim GHD ali idiopatičnim panhipopituitarizmom. Zato je ključnega pomena, da se ocenijo izhodiščni in stresni odmerki glukokortikoidov, ki jih bo morda treba po uvedbi zdravljenja z rastnim hormonom prilagoditi.

Odrasli z začetkom GHD v otroštvu

Mlade odrasle bolnike z zaprtimi epifizami, ki so se predhodno kot otroci zdravili zaradi GHD, je treba ponovno oceniti za GHD s kriteriji za odrasle bolnike (glejte poglavje 4.1), preden se začne nadomestno zdravljenje z odmerki, priporočenimi za odrasle.

Druga opozorila

To zdravilo ni indicirano za zdravljenje bolnikov, ki ne rastejo zaradi Prader-Willijevega sindroma, razen če so bili diagnosticirani tudi z GHD. Obstajajo poročila o apneji v spanju in nenadni smrti po uvedbi zdravljenja z rastnim hormonom pri bolnikih s Prader-Willijevim sindromom, ki so imeli enega ali več od naslednjih dejavnikov tveganja: huda debelost, obstrukcija zgornjih dihal ali apneja v spanju v anamnezi ali neidentificirana okužba dihal.

Po nehotnem intramuskularnem injiciranju se lahko pojavi hipoglikemija.

Protitelesa

Pri nekaterih bolnikih se lahko razvijejo protitelesa na to zdravilo. Zdravilo Somatropin Biopartners je povzročilo razvoj protiteles pri približno 4 % odraslih bolnikov. Vezavna dejavnost teh protiteles je bila nizka, njihov nastanek pa ni imel nobenih kliničnih posledic.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Čezmerno zdravljenje z glukokortikoidi lahko zavira učinek hGH. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z glukokortikoidi, je treba odmerek skrbno prilagoditi.

Rastni hormon poveča pretvorbo tiroksina (T4) v triiodotironin (T3) zunaj ščitnice in lahko tako razkrije začetni hipotiroidizem. Morda bo treba uvesti ali prilagoditi nadomestno zdravljenje s tiroksinom.

Rastni hormon zmanjšuje pretvorbo kortizona v kortizol in lahko razkrije predhodno neodkrito centralni hipoadrenalizem ali povzroči neučinkovitost nizkih nadomestnih odmerkov glukokortikoidov.

Pri ženskah, ki jemljejo peroralne estrogene, bodo morda potrebni višji odmerki somatropina, da se doseže cilj zdravljenja, glejte poglavje 4.2.

Bolnike, ki uporabljajo insulin za sladkorno bolezen, je treba med zdravljenjem s somatropinom skrbno spremljati. hGH lahko povzroči odpornost na insulin, zato bo morda treba prilagoditi odmerek insulina.

Uporaba somatropina lahko poveča očistek spojin, ki jih presnavljajo izoencimi citokroma P450. Očistek spojin, ki jih presnavlja citokrom P450 3A4 (npr. spolni steroidi, kortikosteroidi, antikonvulzivi in ciklosporin), se lahko poveča, kar povzroči manjše koncentracije teh spojin v plazmi. Klinični pomen tega učinka ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravila Somatropin Biopartners ne uporabljajte pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi tega zdravila pri nosečnicah ni. Zelo omejeni podatki o izpostavljenosti drugim pripravkom somatropina v zgodnji nosečnosti ne kažejo na neželene izide nosečnosti. Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Med normalno nosečnostjo ravni hipofiznega rastnega hormona po 20 tednih nosečnosti močno padejo, do 30 tedna pa jih skoraj v celoti nadomesti rastni hormon posteljice. Ob upoštevanju tega ni verjetno, da bi bilo potrebno nadaljevanje nadomestnega zdravljenja s somatropinom pri ženskah s pomanjkanjem rastnega hormona v tretjem trimesečju nosečnosti. Zdravila Somatropin Biopartners ne uporabljajte pri nosečnicah.

Dojenje

Kliničnih študij z zdravilom Somatropin Biopartners niso opravili. Ni znano, ali se somatropin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko, vendar pa ni verjetno, da bi se nepoškodovane beljakovine absorbirale iz prebavil dojenčkov. Pri dajanju tega zdravila je potrebna previdnost.

Plodnost

Študije na živalih z drugimi oblikami somatropina so pokazale neželene učinke, vendar razpoložljivi predklinični podatki ne zadoščajo za sklepanje o uporabi pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Somatropin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih je bilo vključenih približno 530 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Somatropin Biopartners. Če so se pojavile neželene reakcije, so bile te prehodne, njihova resnost pa je bila v glavnem blaga do zmerna. Varnostni profil zdravila Somatropin Biopartners je v glavnem v skladu z dobro znanim varnostnim profilom vsakodnevnega zdravljenja z ravnim hormonom. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so reakcije, povezane z mestom injiciranja, periferni edem, glavobol, mialgija, artralgiya, parestezija, hipotiroidizem in zmanjšanje prostega tiroksina.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Naslednje neželene učinke so opazili pri zdravljenju z zdravilom Somatropin Biopartners v 6-mesečni kontrolirani klinični študiji s 151 odraslimi bolniki s pomanjkanjem ravnega hormona z začetkom v odrasli dobi ali v otroštvu, in v 6-mesečnem podaljšku študije. Dodatna poročila, ki temeljijo na objavljenih informacijah za vsakodnevno zdravljenje z ravnim hormonom, so označena z zvezdico. Pogostnost neželenih učinkov je navedena po naslednjem dogovoru: Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

Infekcijske in parazitske bolezni

pogosti: herpes simplex

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

pogosti: napredovanje novotvorbe (1 primer napredovanja novotvorbe pri bolnici z anamnezo nevrofibromatoze in zdravljenja z obsevanjem), akrohordon, kraniofaringiom

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogosti: zmanjšano ali povečano število belih krvnih celic, povečana raven glikoziliranega hemoglobina, zmanjšana raven hemoglobina

Bolezni imunskega sistema

pogosti: nastanek protiteles proti ravnemu hormonu

Bolezni endokrinega sistema

pogosti: adrenalna insuficienca, zmanjšanje vrednosti prostega tiroksina, zmanjšanje vrednosti prostega trijodtironina, povečanje vrednosti TSH v krvi, hipotiroidizem*

Presnovne in prehranske motnje

zelo pogosti: blaga hiperglikemija*

pogosti: vpliv na glukozo na tešče, hiperlipidemija, povečanje ravni insulina v krvi, povečanje ravni holesterola v krvi, zmanjšanje ravni natrija v krvi, povečanje ravni trigliceridov v krvi, povečanje ravni glukoze v krvi, povečanje ali zmanjšanje ravni HDL, povečanje ravni LDL

neznana: odpornost na insulin*

Psihiatrične motnje

pogosti: nespečnost

Bolezni živčevja

zelo pogosti: glavobol

pogosti: parestezija, hipestezija, sindrom karpalnega kanala, omotica, zaspanost

redki: benigna intrakranialna hipertenzija*

Očesne bolezni

pogosti: konjunktivitis, zmanjšana ostrina vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

pogosti: vrtoglavica

Srčne bolezni

pogosti: tahikardija, nenormalen/nepravilen srčni utrip

Žilne bolezni

pogosti: hipertenzija, povečan krvi tlak

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti: krvavitev iz nosu

Bolezni prebavil

pogosti: navzea

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogosti: hiperbilirubinemija, holecistitis, nenormalni rezultati jetrnih testov

Bolezni kože in podkožja

pogosti: oteklost obraza, akne, alergijski dermatitis, hiperhidroza, urtikarija, izpuščaj

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti: bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah, artralgijska bolečina, bolečine v ramenih, mišično-skeletna togost, bolečine v kosteh, mišična šibkost, občutek teže, tendonitis, oteklost sklepov, artritis, mišično-skeletna bolečina, mialgija*

Bolezni sečil

pogosti: hematurija, povečana raven sečne kisline v krvi, povečana raven kreatinina v krvi

Motnje reprodukcije in dojk

pogosti: boleče bradavice

občasni: ginekomastija*

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

zelo pogosti: periferni edem, edem (lokalni in generaliziran)*

pogosti: utrujenost, bolečina, astenija, obrazni edem, lokalna oteklina, edem, žeja, splošno slabo počutje, bolečine v prsnem košu, povečanje telesne mase, bolečina na mestu injiciranja

Preiskave

pogosti: povečana raven fosforja v krvi, povečana ali zmanjšana raven insulinu podobnega ravnega dejavnika

Opis izbranih neželenih učinkov

Imunogenost

Pri nekaterih bolnikih se lahko razvijejo protitelesa proti rhGH. Zdravilo Somatropin Biopartners je povzročilo razvoj protiteles pri približno 4 % odraslih bolnikov. Vezavna dejavnost teh protiteles je bila nizka, njihov nastanek pa ni imel nobenih kliničnih posledic.

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom, so opazili nizke titre protiteles proti beljakovinam gostiteljskih celic (*anti-S. cerevisiae*), ki so bile podobne kot pri normalni nezdravljene populaciji. Ni verjetno, da bi bilo nastajanje teh protiteles z nizko vezavno dejavnostjo klinično pomembno.

Malignosti/tumorji

V časovnem razmerju z zdravljenjem s somatropinom so poročali o primerih ponovnih pojavov malignih in benignih tumorjev, na novo nastalih tumorjev in sekundarnih tumorjev.

Pediatrična populacija

Z izjemo reakcij na mestu injiciranja in nastajanjem protiteles proti rhGH, o katerih so pogosteje poročali pri otrocih kot pri odraslih, je profil varnosti zdravila Somatropin Biopartners za otroke in odrasle podoben.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno preveliko odmerjanje lahko najprej povzroči hipoglikemijo, pozneje pa hiperglikemijo. Zaradi podaljšanega sproščanja tega zdravila se pričakovane najvišje ravni ravnega hormona pojavijo približno 15 ur po injiciranju, glejte poglavje 5.2. Dolgotrajno preveliko odmerjanje lahko povzroči pojav znakov in simptomov gigantizma in/ali akrogemalije, ki so podobni tistim pri čezmernem izločanju hGH.

Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Za preveliki odmerek somatropina ni znanega antidota. Po prevelikem odmerjanju se priporoča spremljanje delovanja ščitnice.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hipofizni in in hipotalamični hormoni in sorodne učinkovine, hormoni prednjega režnja hipofize in sorodne učinkovine, oznaka ATC: H01AC01

Somatropin v tem zdravilu je polipeptidni hormon, pridelan z metodo rekombinantne DNA. Ima 191 aminokislinskih ostankov in molekulsko maso 22.125 daltonov. Aminokislinsko zaporedje zdravilne učinkovine je identično aminokislinskemu zaporedju hGH hipofiznega izvora. Somatropin v tem zdravilu se sintetizira v celicah kvasovk (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mehanizem delovanja

Biološki učinki somatotropina so enakovredni hGH hipofiznega izvora.

Somatropin spodbuja celično sintezo beljakovin in zadrževanje dušika. Najbolj poudarjen učinek somatotropina pri otrocih je, da stimulira rastne plosče dolgih kosti.

Farmakodinamični učinki

Somatropin stimulira presnovo maščob, zviša raven plazemskih maščobnih kislin in holesterola lipoproteinov visoke gostote (HDL, *High-Density Lipoprotein*) ter zniža skupno koncentracijo plazemskega holesterola.

Zdravljenje s somatotropinom ima koristen učinek na zgradbo telesa pri bolnikih z GHD, in sicer tako, da se zmanjšajo zaloge maščob v telesu, zveča pa se delež puste telesne mase. Dolgotrajno zdravljenje pri bolnikih s pomanjkanjem ravnega hormona zveča mineralno gostoto kosti.

Somatropin lahko povzroči rezistenco na insulin. Visoki odmerki somatotropina lahko okvarijo toleranco za glukozo.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost pri odraslih s pomanjkanjem ravnega hormona so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, vzporedni, multicentrični študiji faze III. Ta osrednja študija faze III je zajela 151 bolnikov s pomanjkanjem ravnega hormona, ki se je začelo v odrasli dobi ali v otroštvu, in je trajala 6 mesecev. Po 6 mesecih tedenskega zdravljenja z zdravilom Somatotropin Biopartners je prišlo do statistično značilnega 1,6-kilogramskega zmanjšanja maščobne mase v skupini, ki je prejela Somatotropin Biopartners, v primerjavi s skupino s placebom. Podobno izboljšanje so opazili za sekundarne opazovane parametre učinkovitosti, namreč povečanje puste telesne mase, serumskega IGF-I in SDS IGF-I. Učinki so se ohranili ves čas 6-mesečnega obdobja spremljanja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po ponavljajočem se tedenskem subkutanem dajanju povprečnega odmerka 4,4 mg somatotropina s podaljšanim sproščanjem odraslim bolnikom z GHD, je bila C_{max} plazemskega hGH približno 4,5 ng/ml in t_{max} 15 ur. Navidezni končni razpolovni čas je bil za odrasle približno 16,8 ur, kar verjetno kaže na počasno absorpcijo z mesta injiciranja.

t_{max} je bil kasnejši, razpolovni čas pa daljši po dajanju zdravila Somatotropin Biopartners kot pri dajanju zdravil s takojšnjim sproščanjem, ki so jih prej dajali istim osebam enkrat na dan, kar kaže na počasnejše in podaljšano sproščanje hGH z mesta injiciranja zdravila Somatotropin Biopartners.

Porazdelitev

Kopičenja hGH po večkratnem odmerjanju tega zdravila niso opazili.

Biotransformacija / Izločanje

Presnova hGH poteka v obliki klasične razgradnje beljakovin v jetrih in ledvicah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične farmakokinetične in farmakodinamične študije pri psih in mladih opicah so pokazale, da je zdravilo Somatropin Biopartners sproščalo rekombinantni hGH na podaljšan način in povečalo serumski IGF-I za podaljšano obdobje, ki je trajalo do 5–6 dni.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije na živalih za to zdravilo ne zadoščajo za celovito ocenitev možnega vpliva na sposobnost razmnoževanja. Iz študij vpliva na sposobnost razmnoževanja, opravljenih z drugimi zdravili s somatropinom, ni dokazov o povečanem tveganju za neželene učinke za zarodek ali plod. Odmerki višji od terapevtskih odmerkov pri ljudeh, so pokazali neželene učinke na sposobnost razmnoževanja pri podganjih samcih in samicah in pasjih samcih, morda zaradi prekinitve reguliranja hormonov. Pri kuncih in opicah niso opazili neželenih učinkov.

Dolgoročnih študij kancerogenosti z zdravilom Somatropin Biopartners niso izvajali. Specifičnih študij lokalnega prenašanja pri živalih po subkutani injekciji ni, vendar so podatki iz študij toksičnosti pri ponavljajočem se odmerjanju pokazali otekline in vnetne infiltrate na mestu injiciranja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.2 Seznam pomožnih snovi

Prašek:
natrijev hialuronat
jajčni fosfolipidi
brezvodni natrijev dihidrogenfosfat
brezvodni dinatrijev fosfat

Vehikel:
srednjeveržni trigliceridi

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po rekonstituciji: Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek: Viala (steklo tipa I), zaprta z gumijastim zamaškom (butil) in rožnato prekrivno zaporko (aluminij in plastika).

Vehikel: Viala (steklo tipa I), zaprta z gumijastim zamaškom (butil) in prekrivno zaporko (aluminij in plastika).

Ena viala praška dostavi 4 mg somatropina; ena viala vehikla vsebuje 1,5 ml tekočine.

Velikost pakiranja: 4 viala s praškom in 4 viala z vehiklom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucija

Zdravilo Somatropin Biopartners 4 mg je treba rekonstituirati z 0,6 ml vehikla.

Suspenzija mora biti enotnega in belega videza.

Viala vsebuje presežek praška somatropina, kar omogoči odvzem do 4 mg (0,4 ml suspenzije) rekonstituiranega somatropina.

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

Rekonstitucija in redčenje morata potekati z aseptičnimi tehnikami, da se zagotovi sterilnost pripravljene suspenzije. Vialo z vehiklom je treba ogreti na sobno temperaturo, na vialo s praškom pa je treba potrkati in jo stresti, da se prašek prosto premika. Po odstranitvi zaščitnih zapork z obeh vial je treba gumijasta zamaška očistiti z alkoholno blazinico. Za izvleko vehikla iz viala je treba uporabiti 1 ml graduirano injekcijsko brizgo velikosti 19 G ali večjo. Injekcijsko brizgo napolnite z volumnom zraka, ki je enak količini potrebnega vehikla za injiciranje, in zrak injicirajte v vialo z vehiklom za lažji izvleko vehikla. Vialo nato obrnite navzdol z vstavljenjo injekcijsko brizgo, pri tem naj bo konica igle v vehiklu. Da odstranite mehurčke, nežno potrkajte po injekcijski brizgi. Bat nežno potiskajte, dokler ne odstranite vseh mehurčkov iz injekcijske brizge in igle. Injekcijsko brizgo napolnite s pravilno količino vehikla za injekcijo, kot je navedeno zgoraj, nato pa iglo injekcijske brizge izvalcite iz viala. Morebitnega preostanka vehikla ne hranite za drugo pripravo.

Iglo držite na notranjo steno viala in v vialo s praškom injicirajte celotno vsebino injekcijske brizge. Močno vrtite vialo, dokler ni vsebina povsem premešana, pri tem pa se ne dotikajte gumijastega vrha. To običajno traja približno 60 sekund, lahko pa traja do 90 sekund. Prenehajte z vrtenjem, ko opazite, da je suspenzija homogena in bela ter se je ves prašek na dnu razpustil. Po rekonstituciji morate zdravilo uporabiti takoj, preden se suspenzija usede. Če suspenzije ne uporabite takoj, jo morate tik pred injiciranjem rekonstituirati z vrtenjem. S sterilno injekcijsko brizgo z iglo velikosti 26 G izvalcite potrebno količino: vialo obrnite navzdol z vstavljenjo injekcijsko brizgo in iglo v suspenziji, ki jo nato počasi izvalcite. Da odstranite zračne mehurčke, nežno potrkajte po injekcijski brizgi. Prašek mora biti homogeno suspendiran v vehiklu injekcije, preden jo uporabite. Injekcijsko brizgo držite navpično in z nežnim pritiskanjem na bat iztisnite majhno kapljico na koncu igle. Mesto injiciranja očistite z alkoholno blazinico in injicirajte suspenzijo v obdobju 5 sekund.

Podrobne informacije o dajanju tega zdravila najdete v poglavju 3 navodila za bolnika.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/849/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05. avgust 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Somatropin Biopartners 7 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala dostavi 7 mg somatropina* (kar ustreza 21 i.e.).

Po rekonstituciji 0,7 ml suspenzije vsebuje 7 mg somatropina (10 mg/ml).

*Izdelanega v celicah *Saccharomyces cerevisiae* z metodo rekombinantne DNA

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Bel do belkast prašek. Vehikel je bistra, oljna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Somatropin Biopartners je indicirano kot nadomestno zdravljenje endogenega ravnega hormona pri odraslih s pomanjkanjem ravnega hormona (GHD, *growth hormone deficiency*), ki se začne v otroštvu ali odrasli dobi.

Začetek v odrasli dobi: Bolniki z GHD v odrasli dobi so opredeljeni kot bolniki z znano patologijo osi hipotalamus–hipofiza in z vsaj enim dodatno znanim pomanjkanjem hipofiznega hormona, ki ni prolaktin. Ti bolniki naj opravijo en dinamični test, s katerim se bodisi dokaže bodisi izključi GHD. Začetek v otroštvu: Pri bolnikih z izoliranim GHD od otroštva dalje (brez dokazov bolezni osi hipotalamus–hipofiza ali obsevanja glave) je treba priporočiti dva dinamična testa, razen pri tistih z nizkimi koncentracijami insulina podobnega ravnega dejavnika I (IGF-I, *Insulin-Like Growth Factor-I*) (<-2 standardna odklona (SDS, *Standard Deviation Score*)), pri katerih zadošča en test. Mejna točka dinamičnega testa mora biti strogo določena.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Diagnozo in zdravljenje s tem zdravilom morajo začeti in spremljati zdravniki, ki imajo ustrezne izkušnje pri diagnosticiranju in zdravljenju bolnikov z GHD.

Odmerjanje

Zdravilo Somatropin Biopartners se daje subkutano v koncentraciji 10 mg/ml.

Začetni odmerki

Na splošno je začetni odmek 2 mg enkrat na teden za vse bolnike, razen za ženske, ki prejemajo peroralno estrogensko terapijo, ki naj prejmejo 3 mg enkrat na teden. Pri starejših bolnikih in bolnikih s prekomerno telesno težo bo morda potreben manjši začetni odmek.

Spol	Začetni odmek
Moški	2 mg (6 i.e.)
Ženske (ki ne dobivajo peroralnega estrogena)	2 mg (6 i.e.)
Ženske (ki dobivajo peroralni estrogen)	3 mg (9 i.e.)

Prilagajanje odmerka

Na začetku je treba pri bolnikih oceniti ravni IGF-I v 3- do 4-tedenskih intervalih, dokler ni SDS IGF-I v ciljnem razponu od -0,5 do +1,5. Vzorci se jemljejo 4 dni po predhodnem odmerku (4. dan). Glede na bolnikov odziv IGF-I bo morda treba odmek ponovno prilagoditi. Na ravni IGF-I se je treba odzvati, kot je navedeno spodaj.

SDS IGF-I	Dejanje glede na prejšnji odmek	Posamezna sprememba odmerka
SDS IGF-I nižji kot -1	povečanje	+1,5 mg (ženske, ki dobivajo peroralni estrogen) +1,0 mg (vsi drugi bolniki)
SDS IGF-I v razponu -1 do +1 in manj kot 1 SDS povečanje od izhodišča	povečanje	+1,5 mg (ženske, ki dobivajo peroralni estrogen) +1,0 mg (vsi drugi bolniki)
SDS IGF-I v razponu -1 do +1 in več kot 1 SDS povečanje od izhodišča	ohranjanje	brez
SDS IGF-I v razponu +1 do +2	ohranjanje ali zmanjšanje, odvisno od kliničnega statusa	brez ali -0,5 mg (vsi bolniki)
SDS IGF-I večji kot +2	zmanjšanje	-0,5 mg (vsi bolniki)

IGF-I = insulinu podobni rastni dejavnik-I, SDS = standardni odklon.

Pretvorba iz potrebnega odmerka v volumen injekcije in jakost vial

Odmerek somatotropina (mg)	viale in vehikel, potrebni za pripravo enega odmerka*	Volumen injekcije (ml)
4,5	ena 7-mg viala, rekonstituirana z 0,9 ml vehikla	0,45
5		0,5
5,5		0,55
6		0,6
6,5		0,65
7		0,7

* Vsaka viala vsebuje presežek praška somatotropina, kar omogoča izvek potrebne količine rekonstituiranega somatotropina (glejte poglavje 6.6).

Za druge odmerke so na voljo vial z 2 ali 4 mg somatotropina.

Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmek. Cilj zdravljenja je doseči koncentracije IGF-I znotraj -0,5 in +1,5 SDS s starostno korekcijo srednje vrednosti.

Za doseg opredeljenega cilja zdravljenja utegnejo moški potrebovati manjše odmerke ravnega hormona od žensk. Peroralno dajanje estrogenov pri ženskah poveča potrebni odmerek. Zlasti pri moških je mogoče sčasoma opaziti povečano občutljivost na rasti hormon (izraženo kot spremembo v IGF-I na odmerek ravnega hormona). Natančnost odmerka ravnega hormona je zato treba preveriti vsakih 6 mesecev.

Odmerjanje somatotropina je treba zmanjšati v primerih vztrajnega edema ali hude parestezije, da se prepreči razvoj sindroma karpalnega kanala.

Odmerek se lahko naenkrat zmanjša v korakih po 0,5 mg. Če simptomi, zaradi katerih je bil odmerek zmanjšan, izginejo, je mogoče odmerek po presoji zdravnika ohraniti na zmanjšani ravni ali pa ga povečati v skladu z zgoraj opisano shemo prilagajanja odmerka. Če se simptomi po povečanju odmerka ponovno pojavijo, je treba ohraniti prejšnji nižji odmerek.

Posebne populacije

Starejši ljudje

Izkušenj z zdravljenjem bolnikov, starejših od 60 let, je malo. Morda je treba z višjo starostjo odmerek zmanjšati.

Okvarjeno delovanje ledvic/jeter

Podatkov o bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter ni, zato posebnih priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Zdravilo Somatropin Biopartners 7 mg ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo dolgoročnega zdravljenja zaostanka v rasti zaradi nezadostnega izločanja endogenega ravnega hormona. Za zdravljenje otrok in mladostnikov, starih 2 do 18 let, je treba uporabiti vialo z 10 mg in 20 mg zdravila.

Način uporabe

Bolnika ali negovalca je treba poučiti, kako naj (si) zdravilo (samo)injicirajo, in s tem zagotoviti, da razumejo postopek uporabe.

Zdravilo Somatropin Biopartners se daje subkutano enkrat na teden. Po rekonstituciji je treba injekcijo dati takoj.

Subkutano injekcijo je zavoljo čim boljšega sodelovanja bolnika vedno treba dati ob istem času dneva, mesto injiciranja pa je treba menjavati, da se prepreči lipoatrofija.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Somatotropina se ne sme uporabljati, če obstajajo znaki dejavnega tumorja. Intrakranialni tumorji morajo biti nedejavni, zdravljenje tumorja pa je treba zaključiti pred začetkom zdravljenja z ravnim hormonom. Če obstajajo znaki rasti tumorja, je treba zdravljenje prekiniti.
- S somatotropinom se ne sme zdraviti bolnikov z akutno kritično boleznijo, nastalo zaradi zapletov po operaciji na odprtem srcu ali v trebuhu, bolnikov z večkratnimi neugodnimi poškodbami ter bolnikov z akutno odpovedjo dihanja ali podobnimi stanji.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Malignosti

Pri bolnikih z obstoječimi malignostmi je treba z rutinskimi pregledi ugotavljati znake napredovanja ali ponovnega pojava bolezni.

Benigna intrakranialna hipertenzija

Pri bolnikih s hudim ali ponavljajočim se glavobolom, motnjami vida, slabostjo in/ali bruhanjem se priporoča fundoskopija za odkrivanje edema papile. Če je edem papile potrjen, je treba razmisliti o diagnozi benigne intrakranialne hipertenzije in, če je potrebno, prekiniti zdravljenje z rastnim hormonom. Trenutno ni dovolj dokazov za vodenje kliničnega odločanja pri bolnikih z odpravljeno intrakranialno hipertenzijo. Če se zdravljenje z rastnim hormonom ponovno začne, je treba bolnika skrbno spremljati, da bi zaznali simptome intrakranialne hipertenzije.

Preobčutljivost na insulin

Ker lahko humani rastni hormon (hGH, *human growth hormone*) pri nekaterih bolnikih povzroči odpornost proti insulinu in hiperglikemijo, je treba biti pri teh bolnikih pozoren na morebiten pojav znakov neprenašanja glukoze. Pri bolnikih z že izraženo sladkorno boleznijo utegne zdravljenje s somatotropinom na začetku zdravljenja zahtevati prilagoditev odmerka antidiabetičnega zdravila. Bolnike s sladkorno boleznijo, neprenašanjem glukoze ali dodatnimi dejavniki tveganja za sladkorno bolezen je treba med zdravljenjem s somatotropinom skrbno spremljati.

Delovanje ščitnice

Med zdravljenjem s somatotropinom se je zvečala pretvorba T4 v T3. Posledica tega je zmanjšanje serumske vrednosti T4 in zvečanje koncentracije T3. Pri bolnikih s centralnim subkliničnim hipotiroidizmom se lahko pri uvedbi zdravljenja z rastnim hormonom pojavi hipotiroidizem. Neustrezno zdravljenje hipotiroidizma lahko prepreči optimalni odziv na somatotropin. Pri bolnikih s hipotiroidizmom, ki prejemajo nadomestno zdravljenje s tiroksinom, se lahko pojavi blag hiperpituitarizem. Zato je treba pri vseh bolnikih natančno spremljati delovanje ščitnice.

Delovanje nadledvičnih žlez

Zdravljenje z rastnim hormonom lahko pospeši razvoj insuficience nadledvične žleze in morebitnih smrtnih adrenalnih kriz pri bolnikih z organskim GHD ali idiopatičnim panhipopituitarizmom. Zato je ključnega pomena, da se ocenijo izhodiščni in stresni odmerki glukokortikoidov, ki jih bo morda treba po uvedbi zdravljenja z rastnim hormonom prilagoditi.

Odrasli z začetkom GHD v otroštvu

Mlade odrasle bolnike z zaprtimi epifizami, ki so se predhodno kot otroci zdravili zaradi GHD, je treba ponovno oceniti za GHD s kriteriji za odrasle bolnike (glejte poglavje 4.1), preden se začne nadomestno zdravljenje z odmerki, priporočenimi za odrasle.

Druga opozorila

To zdravilo ni indicirano za zdravljenje bolnikov, ki ne rastejo zaradi Prader-Willijevega sindroma, razen če so bili diagnosticirani tudi z GHD. Obstajajo poročila o apneji v spanju in nenadni smrti po uvedbi zdravljenja z rastnim hormonom pri bolnikih s Prader-Willijevim sindromom, ki so imeli enega ali več od naslednjih dejavnikov tveganja: huda debelost, obstrukcija zgornjih dihal ali apneja v spanju v anamnezi ali neidentificirana okužba dihal.

Po nehotnem intramuskularnem injiciranju se lahko pojavi hipoglikemija.

Protitelesa

Pri nekaterih bolnikih se lahko razvijejo protitelesa na to zdravilo. Zdravilo Somatropin Biopartners je povzročilo razvoj protiteles pri približno 4 % odraslih bolnikov. Vezavna dejavnost teh protiteles je bila nizka, njihov nastanek pa ni imel nobenih kliničnih posledic.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Čezmerno zdravljenje z glukokortikoidi lahko zavira učinek hGH. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z glukokortikoidi, je treba odmerek skrbno prilagoditi.

Rastni hormon poveča pretvorbo tiroksina (T4) v triiodotironin (T3) zunaj ščitnice in lahko tako razkrije začetni hipotiroidizem. Morda bo treba uvesti ali prilagoditi nadomestno zdravljenje s tiroksinom.

Rastni hormon zmanjšuje pretvorbo kortizona v kortizol in lahko razkrije predhodno neodkrito centralni hipoadrenalizem ali povzroči neučinkovitost nizkih nadomestnih odmerkov glukokortikoidov.

Pri ženskah, ki jemljejo peroralne estrogene, bodo morda potrebni višji odmerki somatropina, da se doseže cilj zdravljenja, glejte poglavje 4.2.

Bolnike, ki uporabljajo insulin za sladkorno bolezen, je treba med zdravljenjem s somatropinom skrbno spremljati. hGH lahko povzroči odpornost na insulin, zato bo morda treba prilagoditi odmerek insulina.

Uporaba somatropina lahko poveča očistek spojin, ki jih presnavljajo izoenzimi citokroma P450. Očistek spojin, ki jih presnavlja citokrom P450 3A4 (npr. spolni steroidi, kortikosteroidi, antikonvulzivi in ciklosporin), se lahko poveča, kar povzroči manjše koncentracije teh spojin v plazmi. Klinični pomen tega učinka ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravila Somatropin Biopartners ne uporabljajte pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi tega zdravila pri nosečnicah ni. Zelo omejeni podatki o izpostavljenosti drugim pripravkom somatropina v zgodnji nosečnosti ne kažejo na neželene izide nosečnosti. Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Med normalno nosečnostjo ravni hipofiznega rastnega hormona po 20 tednih nosečnosti močno padejo, do 30 tedna pa jih skoraj v celoti nadomesti rastni hormon posteljice. Ob upoštevanju tega ni verjetno, da bi bilo potrebno nadaljevanje nadomestnega zdravljenja s somatropinom pri ženskah s pomanjkanjem rastnega hormona v tretjem trimesečju nosečnosti. Zdravila Somatropin Biopartners ne uporabljajte pri nosečnicah.

Dojenje

Kliničnih študij z zdravilom Somatropin Biopartners niso opravili. Ni znano, ali se somatropin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko, vendar pa ni verjetno, da bi se nepoškodovane beljakovine absorbirale iz prebavil dojenčkov. Pri dajanju tega zdravila je potrebna previdnost.

Plodnost

Študije na živalih z drugimi oblikami somatropina so pokazale neželene učinke, vendar razpoložljivi predklinični podatki ne zadoščajo za sklepanje o uporabi pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Somatropin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih je bilo vključenih približno 530 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Somatropin Biopartners. Če so se pojavile neželene reakcije, so bile te prehodne, njihova resnost pa je bila v glavnem blaga do zmerna. Varnostni profil zdravila Somatropin Biopartners je v glavnem v skladu z dobro znanim varnostnim profilom vsakodnevnega zdravljenja z ravnim hormonom. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so reakcije, povezane z mestom injiciranja, periferni edem, glavobol, mialgija, artralgiya, parestezija, hipotiroidizem in zmanjšanje prostega tiroksina.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Naslednje neželene učinke so opazili pri zdravljenju z zdravilom Somatropin Biopartners v 6-mesečni kontrolirani klinični študiji s 151 odraslimi bolniki s pomanjkanjem ravnega hormona z začetkom v odrasli dobi ali v otroštvu, in v 6-mesečnem podaljšku študije. Dodatna poročila, ki temeljijo na objavljenih informacijah za vsakodnevno zdravljenje z ravnim hormonom, so označena z zvezdico. Pogostnost neželenih učinkov je navedena po naslednjem dogovoru: Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

Infekcijske in parazitske bolezni

pogosti: herpes simplex

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

pogosti: napredovanje novotvorbe (1 primer napredovanja novotvorbe pri bolnici z anamnezo nevrofibromatoze in zdravljenja z obsevanjem), akrohordon, kraniofaringiom

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogosti: zmanjšano ali povečano število belih krvnih celic, povečana raven glikoziliranega hemoglobina, zmanjšana raven hemoglobina

Bolezni imunskega sistema

pogosti: nastanek protiteles proti ravnemu hormonu

Bolezni endokrinega sistema

pogosti: adrenalna insuficienca, zmanjšanje vrednosti prostega tiroksina, zmanjšanje vrednosti prostega trijodtironina, povečanje vrednosti TSH v krvi, hipotiroidizem*

Presnovne in prehranske motnje

zelo pogosti: blaga hiperglikemija*

pogosti: vpliv na glukozo na tešče, hiperlipidemija, povečanje ravni insulina v krvi, povečanje ravni holesterola v krvi, zmanjšanje ravni natrija v krvi, povečanje ravni trigliceridov v krvi, povečanje ravni glukoze v krvi, povečanje ali zmanjšanje ravni HDL, povečanje ravni LDL

neznana: odpornost na insulin*

Psihiatrične motnje

pogosti: nespečnost

Bolezni živčevja

zelo pogosti: glavobol

pogosti: parestezija, hipestezija, sindrom karpalnega kanala, omotica, zaspanost

redki: benigna intrakranialna hipertenzija*

Očesne bolezni

pogosti: konjunktivitis, zmanjšana ostrina vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

pogosti: vrtoglavica

Srčne bolezni

pogosti: tahikardija, nenormalen/nepravilen srčni utrip

Žilne bolezni

pogosti: hipertenzija, povečan krvi tlak

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti: krvavitev iz nosu

Bolezni prebavil

pogosti: navzea

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogosti: hiperbilirubinemija, holecistitis, nenormalni rezultati jetrnih testov

Bolezni kože in podkožja

pogosti: oteklost obraza, akne, alergijski dermatitis, hiperhidroza, urtikarija, izpuščaj

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti: bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah, artralgijska bolečina, bolečine v ramenih, mišično-skeletna togost, bolečine v kosteh, mišična šibkost, občutek teže, tendonitis, oteklost sklepov, artritis, mišično-skeletna bolečina, mialgija*

Bolezni sečil

pogosti: hematurija, povečana raven sečne kisline v krvi, povečana raven kreatinina v krvi

Motnje reprodukcije in dojk

pogosti: boleče bradavice

občasni: ginekomastija*

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

zelo pogosti: periferni edem, edem (lokalni in generaliziran)*

pogosti: utrujenost, bolečina, astenija, obrazni edem, lokalna oteklina, edem, žeja, splošno slabo počutje, bolečine v prsnem košu, povečanje telesne mase, bolečina na mestu injiciranja

Preiskave

pogosti: povečana raven fosforja v krvi, povečana ali zmanjšana raven insulinu podobnega ravnega dejavnika

Opis izbranih neželenih učinkov

Imunogenost

Pri nekaterih bolnikih se lahko razvijejo protitelesa proti rhGH. Zdravilo Somatropin Biopartners je povzročilo razvoj protiteles pri približno 4 % odraslih bolnikov. Vezavna dejavnost teh protiteles je bila nizka, njihov nastanek pa ni imel nobenih kliničnih posledic.

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom, so opazili nizke titre protiteles proti beljakovinam gostiteljskih celic (*anti-S. cerevisiae*), ki so bile podobne kot pri normalni nezdravljene populaciji. Ni verjetno, da bi bilo nastajanje teh protiteles z nizko vezavno dejavnostjo klinično pomembno.

Malignosti/tumorji

V časovnem razmerju z zdravljenjem s somatropinom so poročali o primerih ponovnih pojavov malignih in benignih tumorjev, na novo nastalih tumorjev in sekundarnih tumorjev.

Pediatrična populacija

Z izjemo reakcij na mestu injiciranja in nastajanjem protiteles proti rhGH, o katerih so pogosteje poročali pri otrocih kot pri odraslih, je profil varnosti zdravila Somatropin Biopartners za otroke in odrasle podoben.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno preveliko odmerjanje lahko najprej povzroči hipoglikemijo, pozneje pa hiperglikemijo. Zaradi podaljšane sproščanja tega zdravila se pričakovane najvišje ravni ravnega hormona pojavijo približno 15 ur po injiciranju, glejte poglavje 5.2. Dolgotrajno preveliko odmerjanje lahko povzroči pojav znakov in simptomov gigantizma in/ali akrogemalije, ki so podobni tistim pri čezmernem izločanju hGH.

Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Za preveliki odmerek somatropina ni znanega antidota. Po prevelikem odmerjanju se priporoča spremljanje delovanja ščitnice.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hipofizni in hipotalamični hormoni in sorodne učinkovine, hormoni prednjega režnja hipofize in sorodne učinkovine, oznaka ATC: H01AC01

Somatropin v tem zdravilu je polipeptidni hormon, pridelan z metodo rekombinantne DNA. Ima 191 aminokislinskih ostankov in molekularno maso 22.125 daltonov. Aminokislinsko zaporedje zdravilne učinkovine je identično aminokislinskemu zaporedju hGH hipofiznega izvora. Somatropin v tem zdravilu se sintetizira v celicah kvasovk (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mehanizem delovanja

Biološki učinki somatotropina so enakovredni hGH hipofiznega izvora.

Somatropin spodbuja celično sintezo beljakovin in zadrževanje dušika. Najbolj poudarjen učinek somatotropina pri otrocih je, da stimulira rastne plosče dolgih kosti.

Farmakodinamični učinki

Somatropin stimulira presnovo maščob, zviša raven plazemskih maščobnih kislin in holesterola lipoproteinov visoke gostote (HDL, *High-Density Lipoprotein*) ter zniža skupno koncentracijo plazemskega holesterola.

Zdravljenje s somatotropinom ima koristen učinek na zgradbo telesa pri bolnikih z GHD, in sicer tako, da se zmanjšajo zaloge maščob v telesu, zveča pa se delež puste telesne mase. Dolgotrajno zdravljenje pri bolnikih s pomanjkanjem ravnega hormona zveča mineralno gostoto kosti.

Somatropin lahko povzroči rezistenco na insulin. Visoki odmerki somatotropina lahko okvarijo toleranco za glukozo.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost pri odraslih s pomanjkanjem ravnega hormona so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, vzporedni, multicentrični študiji faze III. Ta osrednja študija faze III je zajela 151 bolnikov s pomanjkanjem ravnega hormona, ki se je začelo v odrasli dobi ali v otroštvu, in je trajala 6 mesecev. Po 6 mesecih tedenskega zdravljenja z zdravilom Somatotropin Biopartners je prišlo do statistično značilnega 1,6-kilogramskega zmanjšanja maščobne mase v skupini, ki je prejela zdravilo Somatotropin Biopartners, v primerjavi s skupino s placebom. Podobno izboljšanje so opazili za sekundarne opazovane parametre učinkovitosti, namreč povečanje puste telesne mase, serumskega IGF-I in SDS IGF-I. Učinki so se ohranili ves čas 6-mesečnega obdobja spremljanja.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po ponavljajočem se tedenskem subkutanem dajanju povprečnega odmerka 4,4 mg somatotropina s podaljšanim sproščanjem odraslim bolnikom z GHD, je bila C_{max} plazemskega hGH približno 4,5 ng/ml in t_{max} 15 ur. Navidezni končni razpolovni čas je bil za odrasle približno 16,8 ur, kar verjetno kaže na počasno absorpcijo z mesta injiciranja.

t_{max} je bil kasnejši, razpolovni čas pa daljši po dajanju zdravila Somatotropin Biopartners kot pri dajanju zdravil s takojšnjim sproščanjem, ki so jih prej dajali istim osebam enkrat na dan, kar kaže na počasnejše in podaljšano sproščanje hGH z mesta injiciranja zdravila Somatotropin Biopartners.

Porazdelitev

Kopičenja hGH po večkratnem odmerjanju tega zdravila niso opazili.

Biotransformacija / Izločanje

Presnova hGH poteka v obliki klasične razgradnje beljakovin v jetrih in ledvicah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične farmakokinetične in farmakodinamične študije pri psih in mladih opicah so pokazale, da je zdravilo Somatropin Biopartners sproščalo rekombinantni hGH na podaljšan način in povečalo serumski IGF-I za podaljšano obdobje, ki je trajalo do 5–6 dni.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije na živalih za to zdravilo ne zadoščajo za celovito ocenitev možnega vpliva na sposobnost razmnoževanja. Iz študij vpliva na sposobnost razmnoževanja, opravljenih z drugimi zdravili s somatotropinom, ni dokazov o povečanem tveganju za neželene učinke za zarodek ali plod. Odmerki višji od terapevtskih odmerkov pri ljudeh, so pokazali neželene učinke na sposobnost razmnoževanja pri podganih samcih in samicah in pasjih samcih, morda zaradi prekinitve reguliranja hormonov. Pri kuncih in opicah niso opazili neželenih učinkov.

Dolgoročnih študij kancerogenosti z zdravilom Somatropin Biopartners niso izvajali. Specifičnih študij lokalnega prenašanja pri živalih po subkutani injekciji ni, vendar so podatki iz študij toksičnosti pri ponavljajočem se odmerjanju pokazali otekline in vnetne infiltrate na mestu injiciranja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.3 Seznam pomožnih snovi

Prašek:
natrijev hialuronat
jajčni fosfolipidi
brezvodni natrijev dihidrogenfosfat
brezvodni dinatrijev fosfat

Vehikel:
srednjeveržni trigliceridi

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po rekonstituciji: Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.
Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek: Viala (steklo tipa I), zaprta z gumijastim zamaškom (butil) in svetlomodro prekrivno zaporko (aluminij in plastika).
Vehikel: Viala (steklo tipa I), zaprta z gumijastim zamaškom (butil) in prekrivno zaporko (aluminij in plastika).

Ena viala praška dostavi 7 mg somatotropina; ena viala vehikla vsebuje 1,5 ml tekočine.
Velikost pakiranja: 4 viala s praškom in 4 viala z vehiklom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucija

Zdravilo Somatropin Biopartners 7 mg je treba rekonstituirati z 0,9 ml vehikla.

Suspenzija mora biti enotnega in belega videza.

Viala vsebuje presežek praška somatotropina, kar omogoči odvzem do 7 mg (0,7 ml suspenzije) rekonstituiranega somatotropina.

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

Rekonstitucija in redčenje morata potekati z aseptičnimi tehnikami, da se zagotovi sterilnost pripravljene suspenzije. Vialo z vehiklom je treba ogreti na sobno temperaturo, na vialo s praškom pa je treba potrkat in jo stresti, da se prašek prosto premika. Po odstranitvi zaščitnih zapork z obeh vial je treba gumijasta zamaška očistiti z alkoholno blazinico. Za izvleko vehikla iz viala je treba uporabiti 1 ml graduirano injekcijsko brizgo velikosti 19 G ali večjo. Injekcijsko brizgo napolnite z volumnom zraka, ki je enak količini potrebnega vehikla za injiciranje, in zrak injicirajte v vialo z vehiklom za lažji izvlek vehikla. Vialo nato obrnite navzdol z vstavljenjo injekcijsko brizgo, pri tem naj bo konica igle v vehiklu. Da odstranite mehurčke, nežno potrkajte po injekcijski brizgi. Bat nežno potiskajte, dokler ne odstranite vseh mehurčkov iz injekcijske brizge in igle. Injekcijsko brizgo napolnite s pravilno količino vehikla za injekcijo, kot je navedeno zgoraj, nato pa iglo injekcijske brizge izvlecite iz viala. Morebitnega preostanka vehikla ne hranite za drugo pripravo.

Iglo držite na notranjo steno viala in v vialo s praškom injicirajte celotno vsebino injekcijske brizge. Močno vrtite vialo, dokler ni vsebina povsem premešana, pri tem pa se ne dotikajte gumijastega vrha. To običajno traja približno 60 sekund, lahko pa traja do 90 sekund. Prenehajte z vrtenjem, ko opazite, da je suspenzija homogena in bela ter se je ves prašek na dnu razpustil. Po rekonstituciji morate zdravilo uporabiti takoj, preden se suspenzija usede. Če suspenzije ne uporabite takoj, jo morate tik pred injiciranjem rekonstituirati z vrtenjem. S sterilno injekcijsko brizgo z iglo velikosti 26 G izvlecite potrebno količino: vialo obrnite navzdol z vstavljenjo injekcijsko brizgo in iglo v suspenziji, ki jo nato počasi izvlecite. Da odstranite zračne mehurčke, nežno potrkajte po injekcijski brizgi. Prašek mora biti homogeno suspendiran v vehiklu injekcije, preden jo uporabite. Injekcijsko brizgo držite navpik in z nežnim pritiskanjem na bat iztisnite majhno kapljico na koncu igle. Mesto injiciranja očistite z alkoholno blazinico in injicirajte suspenzijo v obdobju 5 sekund.

Podrobne informacije o dajanju tega zdravila najdete v poglavju 3 navodila za bolnika.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/849/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05. avgust 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Somatropin Biopartners 10 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala dostavi 10 mg somatropina* (kar ustreza 30 i.e.).

Po rekonstituciji 0,5 ml suspenzije vsebuje 10 mg somatropina (20 mg/ml).

*Izdelanega v celicah *Saccharomyces cerevisiae* z metodo rekombinantne DNA

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Bel do belkast prašek. Vehikel je bistra, oljna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Somatropin Biopartners je indicirano pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 18 let, z zaostankom v rasti zaradi nezadostnega izločanja normalnega endogenega ravnega hormona.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Diagnozo in zdravljenje s tem zdravilom morajo začeti in spremljati zdravniki, ki imajo ustrezne izkušnje pri diagnosticiranju in zdravljenju bolnikov s pomanjkanjem ravnega hormona (GHD, *growth hormone deficiency*).

Odmerjanje

Priporočeno in največje odmerjanje je 0,5 mg/kg enkrat na teden in ga ni dovoljeno prekoračiti. Pri otrocih se zdravilo Somatropin Biopartners daje subkutano v koncentraciji 20 mg/ml. Za navodila glede odmerjanja glejte spodnjo preglednico.

Največjega volumna injiciranja 1 ml na mesto injiciranja, kar ustreza odmerku 20 mg somatropina, ni priporočljivo prekoračiti.

Za otroke s telesno maso več kot 20 kg je na voljo zdravilo Somatropin Biopartners 20 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem.

Za otroke s telesno maso več kot 40 kg lahko uporabite dve viali (vialo z 10 mg in vialo z 20 mg ali dve viali z 20 mg) v skladu s telesno maso, kot je razvidno v spodnji preglednici. Največji volumen na mesto injiciranja ne sme biti večji od 1 ml. Zato morate pri otrocih s telesno maso več kot 40 kg

skupni volumen injiciranja razdeliti na dva enaka dela in na dve mesti injiciranja, saj je potrebno več kot 1 ml suspenzije.

Pretvorba s telesne mase bolnika v odmerek, število vial, skupni volumen injiciranja in število injekcij pri pediatričnih bolnikih

Telesna masa bolnika (kg)	Odmerek (mg)	Viale in vehikel, potrebni za pripravo enega odmerka*	Volumen injiciranja (ml)	Število injekcij na odmerek
4	2	Ena 10-mg viala, rekonstituirana z 0,7 ml vehikla	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		0,55	
24	12	Ena 20-mg viala, rekonstituirana z 1,2 ml vehikla	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	Ena 10-mg viala, rekonstituirana z 0,7 ml vehikla in ena 20-mg viala, rekonstituirana z 1,2 ml vehikla	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	Dve 20-mg viali, vsaka rekonstituirana z 1,2 ml vehikla	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	

* Vsaka viala vsebuje presežek praška somatotropina, kar omogoča izvek potrebne količine rekonstituiranega somatotropina (glejte poglavje 6.6).

Zdravljenje s tem zdravilom morate nadaljevati do dosežene končne višine ali do zaprtja epifize.

Kjer se GHD, ki se je začelo v otroštvu, nadaljuje tudi v adolescenci, je treba z zdravljenjem nadaljevati, da dosežemo popoln somatski razvoj (npr. telesna sestava, kostna masa). Pri bolniku se spremlja doseg normalne največje kostne mase, opredeljene kot rezultat $T > -1$ (tj. standardizirano na povprečno najvišjo kostno maso pri odraslih, izmerjeno z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo ob upoštevanju spola in narodnosti), ki je en od terapevtskih ciljev v prehodnem obdobju. Ko je dosežena največja kostna masa, mora bolnik preiti na zdravljenje z zdravilom Somatropin Biopartners za odrasle, če je to klinično indicirano, upoštevati pa je treba smernice glede odmerjanja pri odraslih.

Posebne populacije

Okvarjeno delovanje ledvic/jeter

Podatkov o bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter ni, zato posebnih priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Pediatrična populacija (starost manj kot 2 leti)

Zdravila Somatropin Biopartners ne uporabljajte pri dojenčkih, starih manj kot 2 leti.

Način uporabe

Bolnika ali negovalca je treba poučiti, kako naj (si) zdravilo (samo)injicirajo, in s tem zagotoviti, da razumejo postopek uporabe.

Zdravilo Somatropin Biopartners se daje subkutano enkrat na teden. Po rekonstituciji je treba injekcijo dati takoj.

Subkutano injekcijo je zavoljo čim boljšega sodelovanja bolnika vedno treba dati ob istem času dneva, mesto injiciranja pa je treba menjavati, da se prepreči lipoatrofija.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Somatropina se ne sme uporabljati, če obstajajo znaki dejavnega tumorja. Intrakranialni tumorji morajo biti nedejavni, zdravljenje tumorja pa je treba zaključiti pred začetkom zdravljenja z rastnim hormonom. Če obstajajo znaki rasti tumorja, je treba zdravljenje prekiniti.
- Somatropina se ne sme uporabljati za spodbujanje rasti pri otrocih z zaprtimi epifizami.
- S somatropinom se ne sme zdraviti bolnikov z akutno kritično boleznijo, nastalo zaradi zapletov po operaciji na odprtem srcu ali v trebuhu, bolnikov z večkratnimi neugodnimi poškodbami ter bolnikov z akutno odpovedjo dihanja ali podobnimi stanji.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Malignosti

Pri bolnikih z obstoječimi malignostmi je treba z rutinskimi pregledi ugotavljati znake napredovanja ali ponovnega pojava bolezni.

Pri pediatričnih bolnikih ni dokazov, zaradi katerih bi lahko sumili, da nadomeščanje ravnega hormona vpliva na stopnjo ponovitve ali ponovne rasti intrakranialnih novotvorb, vendar standardna klinična praksa pri bolnikih s patologijo hipofize v anamnezi zahteva redno slikanje hipofize. Pri teh bolnikih se pred uvedbo nadomestnega zdravljenja z rastnim hormonom priporoča osnovna preiskava.

Obstaja povečano tveganje, da se pri pediatričnih bolnikih pri uporabi ravnega hormona s predhodnimi malignostmi razvijejo sekundarne novotvorbe, zlasti če so se primarne malignosti

zdravile tudi z radioterapijo. Tem bolnikom je treba pred uvedbo zdravljenja svetovati glede teh tveganj.

Benigna intrakranialna hipertenzija

Pri bolnikih s hudim ali ponavljajočim se glavobolom, motnjami vida, slabostjo in/ali bruhanjem se priporoča fundoskopija za odkrivanje edema papile. Če je edem papile potrjen, je treba razmisliti o diagnozi benigne intrakranialne hipertenzije in, če je potrebno, prekiniti zdravljenje z rastnim hormonom. Trenutno ni dovolj dokazov za vodenje kliničnega odločanja pri bolnikih z odpravljenjo intrakranialno hipertenzijo. Če se zdravljenje z rastnim hormonom ponovno začne, je treba bolnika skrbno spremljati, da bi zaznali simptome intrakranialne hipertenzije.

Preobčutljivost na insulin

Ker lahko humani rastni hormon (hGH, *human growth hormone*) pri nekaterih bolnikih povzroči odpornost proti insulinu in hiperglikemijo, je treba biti pri teh bolnikih pozoren na morebiten pojav znakov neprenašanja glukoze. Pri bolnikih z že izraženo sladkorno boleznijo utegne zdravljenje s somatotropinom na začetku zdravljenja zahtevati prilagoditev odmerka antidiabetičnega zdravila. Bolnike s sladkorno boleznijo, neprenašanjem glukoze ali dodatnimi dejavniki tveganja za sladkorno bolezen je treba med zdravljenjem s somatotropinom skrbno spremljati.

Delovanje ščitnice

Med zdravljenjem s somatotropinom se je zvečala pretvorba T4 v T3. Posledica tega je zmanjšanje serumske vrednosti T4 in zvečanje koncentracije T3. Pri bolnikih s centralnim subkliničnim hipotiroidizmom se lahko pri uvedbi zdravljenja z rastnim hormonom pojavi hipotiroidizem. Neustrezno zdravljenje hipotiroidizma lahko prepreči optimalni odziv na somatotropin. Pri bolnikih s hipotiroidizmom, ki prejemajo nadomestno zdravljenje s tiroksinom, se lahko pojavi blag hiperpituitarizem. Zato je treba pri vseh bolnikih natančno spremljati delovanje ščitnice.

Delovanje nadledvičnih žlez

Zdravljenje z rastnim hormonom lahko pospeši razvoj insuficience nadledvične žleze in morebitnih smrtnih adrenalnih kriz pri bolnikih z organskim GHD ali idiopatičnim panhipopituitarizmom. Zato je ključnega pomena, da se ocenijo izhodiščni in stresni odmerki glukokortikoidov, ki jih bo morda treba po uvedbi zdravljenja z rastnim hormonom prilagoditi.

Druga opozorila

To zdravilo ni indicirano za zdravljenje bolnikov, ki ne rastejo zaradi Prader-Willijevega sindroma, razen če so bili diagnosticirani tudi z GHD. Obstajajo poročila o apneji v spanju in nenadni smrti po uvedbi zdravljenja z rastnim hormonom pri bolnikih s Prader-Willijevim sindromom, ki so imeli enega ali več od naslednjih dejavnikov tveganja: huda debelost, obstrukcija zgornjih dihal ali apneja v spanju v anamnezi ali neidentificirana okužba dihal.

Po nehotnem intramuskularnem injiciranju se lahko pojavi hipoglikemija.

Pri pediatričnih bolnikih z motnjami pri delovanju žlez z notranjim izločanjem, tudi z GHD, lahko pogosteje kot pri splošni populaciji zdrsne epifiza stegnene glave. Vsakega otroka, pri katerem se med zdravljenjem s somatotropinom pojavi šepanje, je treba klinično pregledati.

Priporočenega tedenskega odmerka za otroke (tj. 0,5 mg/kg/teden) ni dovoljeno prekoračiti, saj je izkušenj z višjimi odmerki pri tej skupini bolnikov malo.

Levkemija

Pri majhnem številu bolnikov z GHD, zdravljenih s somatropinom, so poročali o levkemiji. Vendar pa ni dokazov o večji pojavnosti levkemije pri prejemnikih rastnega hormona brez dejavnikov nagnjenosti.

Skolioza

Napredovanje skolioze se lahko pojavi pri bolnikih, ki hitro rastejo. Ker somatropin pospešuje hitrost rasti, je treba pri bolnikih s skoliozo v anamnezi spremljati napredovanje skolioze. Somatropin ni povečal incidence ali resnosti skolioze.

Protitelesa

Pri nekaterih bolnikih se lahko razvijejo protitelesa na to zdravilo. Zdravilo Somatropin Biopartners je povzročilo razvoj protiteles pri približno 33 % pediatričnih bolnikov. Vezavna dejavnost teh protiteles je bila nizka, njihov nastanek pa ni imel nobenih kliničnih posledic. Pri bolnikih, pri katerih pomanjkanja rastnega odziva ni mogoče drugače razložiti, se lahko opravi test na protitelesa na somatropin.

Reakcije na mestu injiciranja

Reakcije, povezane z mestom injiciranja, običajno oteklina na mestu injiciranja, so poročali pri približno 43 % pediatričnih bolnikov. Nekaj bolnikov je zdravljenje prekinilo zaradi reakcij na mestu injiciranja, glejte poglavje 4.8.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Čezmerno zdravljenje z glukokortikoidi bo zavrlo rast spodbujajoči učinek hGH. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z glukokortikoidi, je treba odmerek skrbno prilagoditi, da se prepreči zaviralni učinek na rast.

Rastni hormon poveča pretvorbo tiroksina (T4) v triiodotironin (T3) zunaj ščitnice in lahko tako razkrije začetni hipotiroidizem. Morda bo treba uvesti ali prilagoditi nadomestno zdravljenje s tiroksinom.

Rastni hormon zmanjšuje pretvorbo kortizona v kortizol in lahko razkrije predhodno neodkrito centralni hipoadrenalizem ali povzroči neučinkovitost nizkih nadomestnih odmerkov glukokortikoidov.

Bolnike, ki uporabljajo insulin za sladkorno bolezen, je treba med zdravljenjem s somatropinom skrbno spremljati. hGH lahko povzroči odpornost na insulin, zato bo morda treba prilagoditi odmerek insulina.

Uporaba somatropina lahko poveča očistek spojin, ki jih presnavljajo izoenzimi citokroma P450. Očistek spojin, ki jih presnavlja citokrom P450 3A4 (npr. spolni steroidi, kortikosteroidi, antikonvulzivi in ciklosporin), se lahko poveča, kar povzroči manjše koncentracije teh spojin v plazmi. Klinični pomen tega učinka ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravila Somatropin Biopartners ne uporabljajte pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi tega zdravila pri nosečnicah ni. Zelo omejeni podatki o izpostavljenosti drugim pripravkom somatotropina v zgodnji nosečnosti ne kažejo na neželene izide nosečnosti. Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Med normalno nosečnostjo ravni hipofiznega rastnega hormona po 20 tednih nosečnosti močno padejo, do 30 tedna pa jih skoraj v celoti nadomesti rasti hormon posteljice. Ob upoštevanju tega ni verjetno, da bi bilo potrebno nadaljevanje nadomestnega zdravljenja s somatotropinom pri ženskah s pomanjkanjem rastnega hormona v tretjem trimesečju nosečnosti. Zdravila Somatropin Biopartners ne uporabljajte pri nosečnicah.

Dojenje

Kliničnih študij z zdravilom Somatropin Biopartners niso opravili. Ni znano, ali se somatotropin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko, vendar pa ni verjetno, da bi se nepoškodovane beljakovine absorbirale iz prebavil dojenčkov. Pri dajanju tega zdravila je potrebna previdnost.

Plodnost

Študije na živalih z drugimi oblikami somatotropina so pokazale neželene učinke, vendar razpoložljivi predklinični podatki ne zadoščajo za sklepanje o uporabi pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Somatropin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih je bilo vključenih približno 530 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Somatropin Biopartners. Če so se pojavile neželene reakcije, so bile te prehodne, njihova resnost pa je bila v glavnem blaga do zmerna. Varnostni profil zdravila Somatropin Biopartners je v glavnem v skladu z dobro znanim varnostnim profilom vsakodnevnega zdravljenja z ravnim hormonom. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so reakcije, povezane z mestom injiciranja, periferni edem, glavobol, mialgija, artralgiya, parestezija, hipotiroidizem in zmanjšanje prostega tiroksina.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Naslednje neželene učinke so opazili pri zdravljenju z zdravilom Somatropin Biopartners v 12-mesečni kontrolirani primerjalni klinični študiji s 178 otroci, ki se predhodno še niso zdravili, z zaostankom v rasti zaradi nezadostnega izločanja normalnega endogenega ravnega hormona, in v študiji za določanje odmerka. Dodatna poročila, ki temeljijo na objavljenih informacijah za vsakodnevno zdravljenje z ravnim hormonom, so označena z zvezdico.

Pogostnost neželenih učinkov je navedena po naslednjem dogovoru: Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

Bolezni imunskega sistema

zelo pogosti: nastanek protiteles proti rastnemu hormonu (33 %), glejte »Imunogenost« v poglavju »Opis izbranih neželenih učinkov«.

Bolezni endokrinega sistema

pogosti: hiperkortizolizem (7,7 %), hipotiroidizem (2,2 %), adrenalnokortikalna insuficienca (3,3 %), hipotireoza kot posledica pomanjkanja TSH (2,6 %), zmanjšanje vrednosti prostega tiroksina (4,4 %), povečanje vrednosti TSH v krvi (2,2 %)

Presnovne in prehranske motnje

pogosti: blaga hiperglikemija*
neznana: odpornost na insulin*

Psihiatrične motnje

zelo redki: nespečnost*

Bolezni živčevja

pogosti: glavobol (4,4 %), letargičnost (1,1 %), omotica (2,6 %)
redki: parestezija*

Žilne bolezni

redki: hipertenzija*

Bolezni prebavil

pogosti: bruhanje (1,1 %), bolečine v trebuhu (1,1 %)

Bolezni kože in podkožja

pogosti: motnje pigmentacije (1,1 %)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti: artralgija (1,1 %), bolečine v okončinah (5,1 %)

Motnje reprodukcije in dojk

zelo redki: ginekomastija*

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

zelo pogosti: oteklina na mestu injiciranja (30,8 %)
pogosti: bolečina na mestu injiciranja (9,9 %), obarvanje na mestu injiciranja (8,8 %), eritem na mestu injiciranja (7,7 %), vozliček na mestu injiciranja (4,4 %), reakcija na mestu injiciranja (1,1 %), toplota na mestu injiciranja (1,1 %), pireksija (2,6 %), edem (lokalni in generaliziran)*

Preiskave

pogosti: zmanjšana raven kortizola v krvi (2,2 %)

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije na mestu injiciranja

Neželeni učinki, ki so jih pri otrocih najpogosteje poročali, so bili reakcije na mestu injiciranja, ki so bile večinoma blage do zmerne. Nekaj bolnikov je zdravljenje prekinilo zaradi reakcij na mestu injiciranja.

Imunogenost

V osrednji pediatrični študiji, so opazili odzive protiteles na somatropin pri dveh ali več zaporednih obiskih pri 33 % bolnikov. Učinkov na varnost ali učinkovitost niso opazili. Ni verjetno, da bi bil odziv protiteles na zdravljenje z zdravilom Somatropin Biopartners klinično pomemben.

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom, so opazili nizke titre protiteles proti beljakovinom gostiteljskih celic (*anti-S. cerevisiae*), ki so bile podobne kot pri normalni nezdravljeni populaciji. Ni verjetno, da bi bilo nastajanje teh protiteles z nizko vezavno dejavnostjo klinično pomembno.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno preveliko odmerjanje lahko najprej povzroči hipoglikemijo, pozneje pa hiperglikemijo. Zaradi podaljšanega sproščanja tega zdravila se pričakovane najvišje ravni ravnega hormona pojavijo približno 15 ur po injiciranju, glejte poglavje 5.2. Dolgotrajno preveliko odmerjanje lahko povzroči pojav znakov in simptomov gigantizma in/ali akrogemalije, ki so podobni tistim pri čezmernem izločanju hGH.

Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Za preveliki odmerek somatotropina ni znanega antidota. Po prevelikem odmerjanju se priporoča spremljanje delovanja ščitnice.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hipofizni in hipotalamični hormoni in sorodne učinkovine, hormoni prednjega režnja hipofize in sorodne učinkovine, oznaka ATC: H01AC01

Somatropin v tem zdravilu je polipeptidni hormon, pridelan z metodo rekombinantne DNA. Ima 191 aminokislinskih ostankov in molekularno maso 22.125 daltonov. Aminokislinsko zaporedje zdravilne učinkovine je identično aminokislinskemu zaporedju hGH hipofiznega izvora. Somatropin v tem zdravilu se sintetizira v celicah kvasovk (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mehanizem delovanja

Biološki učinki somatotropina so enakovredni hGH hipofiznega izvora.

Najbolj poudarjen učinek somatotropina pri otrocih je, da stimulira rastne plosče dolgih kosti. Poleg tega spodbuja celično sintezo beljakovin in zadrževanje dušika.

Farmakodinamični učinki

Somatropin stimulira presnovo maščob, zviša raven plazemskih maščobnih kislin in holesterola lipoproteinov visoke gostote (HDL, *High-Density Lipoprotein*) ter zniža skupno koncentracijo plazemskega holesterola.

Zdravljenje s somatotropinom ima koristen učinek na zgradbo telesa pri bolnikih z GHD, in sicer tako, da se zmanjšajo zaloge maščob v telesu, zveča pa se delež puste telesne mase. Dolgotrajno zdravljenje pri bolnikih s pomanjkanjem ravnega hormona zveča mineralno gostoto kosti.

Somatropin lahko povzroči rezistenco na insulin. Visoki odmerki somatotropina lahko okvarijo toleranco za glukozo.

Klinična učinkovitost in varnost

V randomizirani, vzporedni, multicentrični študiji faze III je bilo randomiziranih 178 otrok, starih 3 do 12 let z organskim in/ali idiopatičnim pomanjkanjem ravnega hormona, da so 12 mesecev tedensko prejeli zdravilo Somatropin Biopartners (0,5 mg/kg/eden) ali dnevno rekombinantni hGH (0,03 mg/kg/dan). Rezultati so pokazali, da tedensko dajanje zdravila ni bilo slabše kot dnevno dajanje rekombinantnega hGH glede primarnega cilja študije, hitrosti rasti po 12 mesecih. Podobne rezultate so dosegli za vse druge ocenjene parametre, vključno s standardnim odklonom (SDS, *Standard Deviation Score*), zrelostjo kosti, IGF-I in IGF BP-3. Pri otrocih, ki so prejeli zdravilo Somatropin Biopartners, so opazili višjo incidenco (ne-resnih) reakcij na mestu injiciranja in višjo pogostnost nastajanja (ne-nevtralizirajočih) protiteles proti somatotropinu, kot pri otrocih, ki so dnevno prejeli rekombinantni rastni hormon (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po ponavljajočem se tedenskem subkutanem dajanju povprečnega odmerka 0,5 mg/kg somatotropina s podaljšanim sproščanjem otrokom pred puberteto s pomanjkanjem ravnega hormona, je bil C_{max} plazemskega hGH približno 60,7 ng/ml in t_{max} 12,0 ur. Na splošno sta C_{max} in AUC pri otrocih pred puberteto s pomanjkanjem ravnega hormona naraščala približno sorazmerno z odmerkom v razponu odmerka 0,2 do 0,7 mg/kg. Navidezni končni razpolovni čas je bil za otroke približno 7,4 ure, kar verjetno kaže na počasno absorpcijo z mesta injiciranja. t_{max} je bil kasnejši, razpolovni čas pa daljši po dajanju zdravila Somatropin Biopartners kot pri dajanju zdravil s takojšnjim sproščanjem, ki so jih prej dajali istim osebam enkrat na dan, kar kaže na počasnejše in podaljšano sproščanje hGH z mesta injiciranja zdravila Somatropin Biopartners.

Porazdelitev

Kopičenja hGH po večkratnem odmerjanju tega zdravila niso opazili.

Biotransformacija / Izločanje

Presnova hGH poteka v obliki klasične razgradnje beljakovin v jetrih in ledvicah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične farmakokinetične in farmakodinamične študije pri psih in mladih opicah so pokazale, da je zdravilo Somatropin Biopartners sproščalo rekombinantni hGH na podaljšan način in povečalo serumski IGF-I za podaljšano obdobje, ki je trajalo do 5–6 dni.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije na živalih za to zdravilo ne zadoščajo za celovito ocenitev možnega vpliva na sposobnost razmnoževanja. Iz študij vpliva na sposobnost razmnoževanja, opravljenih z drugimi zdravili s somatotropinom, ni dokazov o povečanem tveganju za neželene učinke za zarodek ali plod. Odmerki, višji od terapevtskih odmerkov pri ljudeh, so pokazali neželene učinke na sposobnost razmnoževanja pri podganjih samcih in samicah in pasjih samcih, morda zaradi prekinitve reguliranja hormonov. Pri kuncih in opicah niso opazili neželenih učinkov.

Dolgoročnih študij kancerogenosti z zdravilom Somatropin Biopartners niso izvajali. Specifičnih študij lokalnega prenašanja pri živalih po subkutani injekciji ni, vendar so podatki iz študij toksičnosti pri ponavljajočem se odmerjanju pokazali otekline in vnetne infiltrate na mestu injiciranja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

natrijev hialuronat

jajčni fosfolipidi

brezvodni natrijev dihidrogenfosfat

brezvodni dinatrijev fosfat

Vehikel:

srednjeveržni trigliceridi

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po rekonstituciji: Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek: Viala (steklo tipa I), zaprta z gumijastim zamaškom (butil) in svetlozeleno prekrivno zaporko (aluminij in plastika).

Vehikel: Viala (steklo tipa I), zaprta z gumijastim zamaškom (butil) in prekrivno zaporko (aluminij in plastika).

Ena viala praška dostavi 10 mg somatropina; ena viala vehikla vsebuje 1,5 ml tekočine.

Velikost pakiranja:

1 viala praška in 1 viala vehikla.

4 viala praška in 4 viala vehikla.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucija

Zdravilo Somatropin Biopartners 10 mg je treba rekonstituirati z 0,7 ml vehikla.

Suspenzija mora biti enotnega in belega videza.

10-mg viala vsebuje presežek praška somatropina, kar omogoči odvzem do 10 mg (0,5 ml suspenzije) rekonstituiranega somatropina.

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

Rekonstitucija in redčenje morata potekati z aseptičnimi tehnikami, da se zagotovi sterilnost pripravljene suspenzije. Vialo z vehiklom je treba ogreti na sobno temperaturo, na vialo s praškom pa je treba potrkati in jo stresti, da se prašek prosto premika. Po odstranitvi zaščitnih zapork z obeh vial je treba gumijasta zamaška očistiti z alkoholno blazinico. Za izvleko vehikla iz vial je treba uporabiti 1 ml graduirano injekcijsko brizgo velikosti 19 G ali večjo. Injekcijsko brizgo napolnite z volumnom zraka, ki je enak količini potrebnega vehikla za injiciranje, in zrak injicirajte v vialo z vehiklom za lažji izvleko vehikla. Vialo nato obrnite navzdol z vstavljenjo injekcijsko brizgo, pri tem naj bo konica igle v vehiklu. Da odstranite mehurčke, nežno potrkajte po injekcijski brizgi. Bat nežno potiskajte, dokler ne odstranite vseh mehurčkov iz injekcijske brizge in igle. Injekcijsko brizgo napolnite s pravilno količino vehikla za injekcijo, kot je navedeno zgoraj, nato pa iglo injekcijske brizge izvlecite iz vial. Morebitnega preostanka vehikla ne hranite za drugo pripravo.

Iglo držite na notranjo steno vial in v vialo s praškom injicirajte celotno vsebino injekcijske brizge. Močno vrtite vialo, dokler ni vsebina povsem premešana, pri tem pa se ne dotikajte gumijastega vrha. To običajno traja približno 60 sekund, lahko pa traja do 90 sekund. Prenehajte z vrtenjem, ko opazite, da je suspenzija homogena in bela ter se je ves prašek na dnu razpustil. Po rekonstituciji morate zdravilo uporabiti takoj, preden se suspenzija usede. Če suspenzije ne uporabite takoj, jo morate tik pred injiciranjem rekonstituirati z vrtenjem. S sterilno injekcijsko brizgo z iglo velikosti 26 G izvlecite potrebno količino: vialo obrnite navzdol z vstavljenjo injekcijsko brizgo in iglo v suspenziji, ki jo nato počasi izvlecite. Da odstranite zračne mehurčke, nežno potrkajte po injekcijski brizgi. Prašek mora biti homogeno suspendiran v vehiklu injekcije, preden jo uporabite. Injekcijsko brizgo držite navpik in z nežnim pritiskanjem na bat iztisnite majhno kapljico na koncu igle. Mesto injiciranja očistite z alkoholno blazinico in injicirajte suspenzijo v obdobju 5 sekund.

Podrobne informacije o dajanju tega zdravila najdete v poglavju 3 navodila za bolnika.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05. avgust 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Somatropin Biopartners 20 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala dostavi 20 mg somatropina* (kar ustreza 60 i.e.)

Po rekonstituciji 1 ml suspenzije vsebuje 20 mg somatropina (20 mg/ml).

*Izdelanega v celicah *Saccharomyces cerevisiae* z metodo rekombinantne DNA

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Bel do belkast prašek. Vehikel je bistra, oljna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Somatropin Biopartners je indicirano pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 18 let, z zaostankom v rasti zaradi nezadostnega izločanja normalnega endogenega ravnega hormona.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Diagnozo in zdravljenje s tem zdravilom morajo začeti in spremljati zdravniki, ki imajo ustrezne izkušnje pri diagnosticiranju in zdravljenju bolnikov s pomanjkanjem ravnega hormona (GHD, *growth hormone deficiency*).

Odmerjanje

Priporočeno in največje odmerjanje je 0,5 mg/kg enkrat na teden in ga ni dovoljeno prekoračiti. Pri otrocih se zdravilo Somatropin Biopartners daje subkutano v koncentraciji 20 mg/ml. Za navodila glede odmerjanja glejte spodnjo preglednico.

Največjega volumna injiciranja 1 ml na mesto injiciranja, kar ustreza odmerku 20 mg somatropina, ni priporočljivo prekoračiti.

Za otroke s telesno maso do 20 kg je na voljo zdravilo Somatropin Biopartners 10 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem.

Največja uporabna količina somatropina v eni viali suspenzije je 20 mg, kar zadošča za uporabo pri otrocih s telesno maso do 40 kg. Za otroke s telesno maso več kot 40 kg lahko uporabite dve viali (vialo z 10 mg in vialo z 20 mg ali dve viali z 20 mg) v skladu s telesno maso, kot je razvidno v spodnji preglednici. Največji volumen na mesto injiciranja ne sme biti večji od 1 ml. Zato morate pri

otrocih s telesno maso več kot 40 kg skupni volumen injiciranja razdeliti na dva enaka dela in na dve mesti injiciranja, saj je potrebno več kot 1 ml suspenzije.

Pretvorba s telesne mase bolnika v odmerek, število vial, skupni volumen injiciranja in število injekcij pri pediatričnih bolnikih

Telesna masa bolnika (kg)	Odmerek (mg)	Viale in vehikel, potrebni za pripravo enega odmerka*	Volumen injiciranja (ml)	Število injekcij na odmerek
4	2	Ena 10-mg viala, rekonstituirana z 0,7 ml vehikla	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		0,55	
24	12	Ena 20-mg viala, rekonstituirana z 1,2 ml vehikla	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	Ena 10-mg viala, rekonstituirana z 0,7 ml vehikla in ena 20-mg viala, rekonstituirana z 1,2 ml vehikla	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	Dve 20-mg viali, vsaka rekonstituirana z 1,2 ml vehikla	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	

* Ena viala vsebuje presežek praška somatotropina, kar omogoča izvlek potrebne količine rekonstituiranega somatotropina (glejte poglavje 6.6).

Zdravljenje s tem zdravilom morate nadaljevati do dosežene končne višine ali do zaprtja epifize.

Kjer se GHD, ki se je začelo v otroštvu, nadaljuje tudi v adolescenci, je treba z zdravljenjem nadaljevati, da dosežemo popoln somatski razvoj (npr. telesna sestava, kostna masa). Pri bolniku se spremlja doseg normalne največje kostne mase, opredeljene kot rezultat $T > -1$ (tj. standardizirano na povprečno najvišjo kostno maso pri odraslih, izmerjeno z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo ob upoštevanju spola in narodnosti), ki je en od terapevtskih ciljev v prehodnem obdobju. Ko je dosežena največja kostna masa, mora bolnik preiti na zdravljenje z zdravilom Somatropin Biopartners za odrasle, če je to klinično indicirano, upoštevati pa je treba smernice glede odmerjanja pri odraslih.

Posebne populacije

Okvarjeno delovanje ledvic/jeter

Podatkov o bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter ni, zato posebnih priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Pediatrična populacija (starost manj kot 2 leti)

Zdravila Somatropin Biopartners ne uporabljajte pri dojenčkih, starih manj kot 2 leti.

Način uporabe

Bolnika ali negovalca je treba poučiti, kako naj (si) zdravilo (samo)injicirajo, in s tem zagotoviti, da razumejo postopek uporabe.

Zdravilo Somatropin Biopartners se daje subkutano enkrat na teden. Po rekonstituciji je treba injekcijo dati takoj.

Subkutano injiciranje je treba opraviti ob istem času dneva za povečanje skladnosti, mesto injiciranja pa je treba spreminjati, da se prepreči lipoatrofija.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Somatropina se ne sme uporabljati, če obstajajo znaki dejavnega tumorja. Intrakranialni tumorji morajo biti nedejavni, zdravljenje tumorja pa je treba zaključiti pred začetkom zdravljenja z rastnim hormonom. Če obstajajo znaki rasti tumorja, je treba zdravljenje prekiniti.
- Somatropina se ne sme uporabljati za spodbujanje rasti pri otrocih z zaprtimi epifizami.
- S Somatropinom se ne sme zdraviti bolnikov z akutno kritično boleznijo, nastalo zaradi zapletov po operaciji na odprtem srcu ali v trebuhu, bolnikov z večkratnimi nezgodnimi poškodbami ter bolnikov z akutno odpovedjo dihanja ali podobnimi stanji.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Malignosti

Pri bolnikih z obstoječimi malignostmi je treba z rutinskimi pregledi ugotavljati znake napredovanja ali ponovnega pojava bolezni.

Pri pediatričnih bolnikih ni dokazov, zaradi katerih bi lahko sumili, da nadomeščanje ravnega hormona vpliva na stopnjo ponovitve ali ponovne rasti intrakranialnih novotvorb, vendar standardna klinična praksa pri bolnikih s patologijo hipofize v anamnezi zahteva redno slikanje hipofize. Pri teh bolnikih se pred uvedbo nadomestnega zdravljenja z rastnim hormonom priporoča osnovna preiskava.

Obstaja povečano tveganje, da se pri pediatričnih bolnikih pri uporabi ravnega hormona s predhodnimi malignostmi razvijejo sekundarne novotvorbe, zlasti če so se primarne malignosti

zdravile tudi z radioterapijo. Tem bolnikom je treba pred uvedbo zdravljenja svetovati glede teh tveganj.

Benigna intrakranialna hipertenzija

Pri bolnikih s hudim ali ponavljajočim se glavobolom, motnjami vida, slabostjo in/ali bruhanjem se priporoča fundoskopija za odkrivanje edema papile. Če je edem papile potrjen, je treba razmisliti o diagnozi benigne intrakranialne hipertenzije in, če je potrebno, prekiniti zdravljenje z rastnim hormonom. Trenutno ni dovolj dokazov za vodenje kliničnega odločanja pri bolnikih z odpravljenjo intrakranialno hipertenzijo. Če se zdravljenje z rastnim hormonom ponovno začne, je treba bolnika skrbno spremljati, da bi zaznali simptome intrakranialne hipertenzije.

Preobčutljivost na insulin

Ker lahko humani rastni hormon (hGH, *human growth hormone*) pri nekaterih bolnikih povzroči odpornost proti insulinu in hiperglikemijo, je treba biti pri teh bolnikih pozoren na morebiten pojav znakov neprenašanja glukoze. Pri bolnikih z že izraženo sladkorno boleznijo utegne zdravljenje s somatotropinom na začetku zdravljenja zahtevati prilagoditev odmerka antidiabetičnega zdravila. Bolnike s sladkorno boleznijo, neprenašanjem glukoze ali dodatnimi dejavniki tveganja za sladkorno bolezen je treba med zdravljenjem s somatotropinom skrbno spremljati.

Delovanje ščitnice

Med zdravljenjem s somatotropinom se je zvečala pretvorba T4 v T3. Posledica tega je zmanjšanje serumske vrednosti T4 in zvečanje koncentracije T3. Pri bolnikih s centralnim subkliničnim hipotiroidizmom se lahko pri uvedbi zdravljenja z rastnim hormonom pojavi hipotiroidizem. Neustrezno zdravljenje hipotiroidizma lahko prepreči optimalni odziv na somatotropin. Pri bolnikih s hipotiroidizmom, ki prejemajo nadomestno zdravljenje s tiroksinom, se lahko pojavi blag hiperpituitarizem. Zato je treba pri vseh bolnikih natančno spremljati delovanje ščitnice.

Delovanje nadledvičnih žlez

Zdravljenje z rastnim hormonom lahko pospeši razvoj insuficience nadledvične žleze in morebitnih smrtnih adrenalnih kriz pri bolnikih z organskim GHD ali idiopatičnim panhipopituitarizmom. Zato je ključnega pomena, da se ocenijo izhodiščni in stresni odmerki glukokortikoidov, ki jih bo morda treba po uvedbi zdravljenja z rastnim hormonom prilagoditi.

Druga opozorila

To zdravilo ni indicirano za zdravljenje bolnikov, ki ne rastejo zaradi Prader-Willijevega sindroma, razen če so bili diagnosticirani tudi z GHD. Obstajajo poročila o apneji v spanju in nenadni smrti po uvedbi zdravljenja z rastnim hormonom pri bolnikih s Prader-Willijevim sindromom, ki so imeli enega ali več od naslednjih dejavnikov tveganja: huda debelost, obstrukcija zgornjih dihal ali apneja v spanju v anamnezi ali neidentificirana okužba dihal.

Po nehotnem intramuskularnem injiciranju se lahko pojavi hipoglikemija.

Pri pediatričnih bolnikih z motnjami pri delovanju žlez z notranjim izločanjem, tudi z GHD, lahko pogosteje kot pri splošni populaciji zdrsne epifiza stegnene glave. Vsakega otroka, pri katerem se med zdravljenjem s somatotropinom pojavi šepanje, je treba klinično pregledati.

Priporočenega tedenskega odmerka za otroke (tj. 0,5 mg/kg/eden) ni dovoljeno prekoračiti, saj je izkušenj z višjimi odmerki pri tej skupini bolnikov malo.

Levkemija

Pri majhnem številu bolnikov z GHD, zdravljenih s somatropinom, so poročali o levkemiji. Vendar pa ni dokazov o večji pojavnosti levkemije pri prejemnikih rastnega hormona brez dejavnikov nagnjenosti.

Skolioza

Napredovanje skolioze se lahko pojavi pri bolnikih, ki hitro rastejo. Ker somatropin pospešuje hitrost rasti, je treba pri bolnikih s skoliozo v anamnezi spremljati napredovanje skolioze. Somatropin ni povečal incidence ali resnosti skolioze.

Protitelesa

Pri nekaterih bolnikih se lahko razvijejo protitelesa na to zdravilo. Zdravilo Somatropin Biopartners je povzročilo razvoj protiteles pri približno 33 % pediatričnih bolnikov. Vezavna dejavnost teh protiteles je bila nizka, njihov nastanek pa ni imel nobenih kliničnih posledic. Pri bolnikih, pri katerih pomanjkanja rastnega odziva ni mogoče drugače razložiti, se lahko opravi test na protitelesa na somatropin.

Reakcije na mestu injiciranja

Reakcije, povezane z mestom injiciranja, običajno oteklina na mestu injiciranja, so poročali pri približno 43 % pediatričnih bolnikov. Nekaj bolnikov je zdravljenje prekinilo zaradi reakcij na mestu injiciranja, glejte poglavje 4.8.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Čezmerno zdravljenje z glukokortikoidi bo zavrlo rast spodbujajoči učinek hGH. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z glukokortikoidi, je treba odmerek skrbno prilagoditi, da se prepreči zaviralni učinek na rast.

Rastni hormon poveča pretvorbo tiroksina (T4) v triiodotironin (T3) zunaj ščitnice in lahko tako razkrije začetni hipotiroidizem. Morda bo treba uvesti ali prilagoditi nadomestno zdravljenje s tiroksinom.

Rastni hormon zmanjšuje pretvorbo kortizona v kortizol in lahko razkrije predhodno neodkrito centralni hipoadrenalizem ali povzroči neučinkovitost nizkih nadomestnih odmerkov glukokortikoidov.

Bolnike, ki uporabljajo insulin za sladkorno bolezen, je treba med zdravljenjem s somatropinom skrbno spremljati. hGH lahko povzroči odpornost na insulin, zato bo morda treba prilagoditi odmerek insulina.

Uporaba somatropina lahko poveča očistek spojin, ki jih presnavljajo izoenzimi citokroma P450. Očistek spojin, ki jih presnavlja citokrom P450 3A4 (npr. spolni steroidi, kortikosteroidi, antikonvulzivi in ciklosporin), se lahko poveča, kar povzroči manjše koncentracije teh spojin v plazmi. Klinični pomen tega učinka ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravila Somatropin Biopartners ne uporabljajte pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi tega zdravila pri nosečnicah ni. Zelo omejeni podatki o izpostavljenosti drugim pripravkom somatropina v zgodnji nosečnosti ne kažejo na neželene izide nosečnosti. Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Med normalno nosečnostjo ravni hipofiznega rastnega hormona po 20 tednih nosečnosti močno padejo, do 30 tedna pa jih skoraj v celoti nadomesti rasti hormon posteljice. Ob upoštevanju tega ni verjetno, da bi bilo potrebno nadaljevanje nadomestnega zdravljenja s somatropinom pri ženskah s pomanjkanjem rastnega hormona v tretjem trimesečju nosečnosti. Zdravila Somatropin Biopartners ne uporabljajte pri nosečnicah.

Dojenje

Kliničnih študij z zdravilom Somatropin Biopartners niso opravili. Ni znano, ali se somatropin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko, vendar pa ni verjetno, da bi se nepoškodovane beljakovine absorbirale iz prebavil dojenčkov. Pri dajanju tega zdravila je potrebna previdnost.

Plodnost

Študije na živalih z drugimi oblikami somatropina so pokazale neželene učinke, vendar razpoložljivi predklinični podatki ne zadoščajo za sklepanje o uporabi pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Somatropin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih je bilo vključenih približno 530 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Somatropin Biopartners. Če so se pojavile neželene reakcije, so bile te prehodne, njihova resnost pa je bila v glavnem blaga do zmerna. Varnostni profil zdravila Somatropin Biopartners je v glavnem v skladu z dobro znanim varnostnim profilom vsakodnevnega zdravljenja z ravnim hormonom. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so reakcije, povezane z mestom injiciranja, periferni edem, glavobol, mialgija, artralgiya, parestezija, hipotiroidizem in zmanjšanje prostega tiroksina.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Naslednje neželene učinke so opazili pri zdravljenju z zdravilom Somatropin Biopartners v 12-mesečni kontrolirani primerjalni klinični študiji s 178 otroci, ki se predhodno še niso zdravili, z zaostankom v rasti zaradi nezadostnega izločanja normalnega endogenega ravnega hormona, in v študiji za določanje odmerka. Dodatna poročila, ki temeljijo na objavljenih informacijah za vsakodnevno zdravljenje z ravnim hormonom, so označena z zvezdico.

Pogostnost neželenih učinkov je navedena po naslednjem dogovoru: Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

Bolezni imunskega sistema

zelo pogosti: nastanek protiteles proti rastnemu hormonu (33 %), glejte »Imunogenost« v poglavju »Opis izbranih neželenih učinkov«.

Bolezni endokrinega sistema

pogosti: hiperkortizolizem (7,7 %), hipotiroidizem (2,2 %), adrenalnokortikalna insuficienca (3,3 %), hipotireoza kot posledica pomanjkanja TSH (2,6 %), zmanjšanje vrednosti prostega tiroksina (4,4 %), povečanje vrednosti TSH v krvi (2,2 %)

Presnovne in prehranske motnje

pogosti: blaga hiperglikemija*
neznana: odpornost na insulin*

Psihiatrične motnje

zelo redki: nespečnost*

Bolezni živčevja

pogosti: glavobol (4,4 %), letargičnost (1,1 %), omotica (2,6 %)
redki: parestezija*

Žilne bolezni

redki: hipertenzija*

Bolezni prebavil

pogosti: bruhanje (1,1 %), bolečine v trebuhu (1,1 %)

Bolezni kože in podkožja

pogosti: motnje pigmentacije (1,1 %)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti: artralgijs (1,1 %), bolečine v okončinah (5,1 %)

Motnje reprodukcije in dojk

zelo redki: ginekomastija*

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

zelo pogosti: oteklina na mestu injiciranja (30,8 %)
pogosti: bolečina na mestu injiciranja (9,9 %), obarvanje na mestu injiciranja (8,8 %), eritem na mestu injiciranja (7,7 %), vozliček na mestu injiciranja (4,4 %), reakcija na mestu injiciranja (1,1 %), toplota na mestu injiciranja (1,1 %), pireksija (2,6 %), edem (lokalni in generaliziran)*

Preiskave

pogosti: zmanjšana raven kortizola v krvi (2,2 %)

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije na mestu injiciranja

Neželeni učinki, ki so jih pri otrocih najpogosteje poročali, so bili reakcije na mestu injiciranja, ki so bile večinoma blage do zmerne. Nekaj bolnikov je zdravljenje prekinilo zaradi reakcij na mestu injiciranja.

Imunogenost

V osrednji pediatrični študiji, so opazili odzive protiteles na somatropin pri dveh ali več zaporednih obiskih pri 33 % bolnikov. Učinkov na varnost ali učinkovitost niso opazili. Ni verjetno, da bi bil odziv protiteles na zdravljenje z zdravilom Somatropin Biopartners klinično pomemben.

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s tem zdravilom, so opazili nizke titre protiteles proti beljakovinom gostiteljskih celic (*anti-S. cerevisiae*), ki so bile podobne kot pri normalni nezdravljeni populaciji. Ni verjetno, da bi bilo nastajanje teh protiteles z nizko vezavno dejavnostjo klinično pomembno.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#)*.

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutno preveliko odmerjanje lahko najprej povzroči hipoglikemijo, pozneje pa hiperglikemijo. Zaradi podaljšanega sproščanja tega zdravila se pričakovane najvišje ravni ravnega hormona pojavijo približno 15 ur po injiciranju, glejte poglavje 5.2. Dolgotrajno preveliko odmerjanje lahko povzroči pojav znakov in simptomov gigantizma in/ali akrogemalije, ki so podobni tistim pri čezmernem izločanju hGH.

Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Za preveliki odmerek somatotropina ni znanega antidota. Po prevelikem odmerjanju se priporoča spremljanje delovanja ščitnice.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hipofizni in hipotalamični hormoni in sorodne učinkovine, hormoni prednjega režnja hipofize in sorodne učinkovine, oznaka ATC: H01AC01

Somatropin v tem zdravilu je polipeptidni hormon, pridelan z metodo rekombinantne DNA. Ima 191 aminokislinskih ostankov in molekularno maso 22.125 daltonov. Aminokislinsko zaporedje zdravilne učinkovine je identično aminokislinskemu zaporedju hGH hipofiznega izvora. Somatropin v tem zdravilu se sintetizira v celicah kvasovk (*Saccharomyces cerevisiae*).

Mehanizem delovanja

Biološki učinki somatotropina so enakovredni hGH hipofiznega izvora.

Najbolj poudarjen učinek somatotropina pri otrocih je, da stimulira rastne plosče dolgih kosti. Poleg tega spodbuja celično sintezo beljakovin in zadrževanje dušika.

Farmakodinamični učinki

Somatropin stimulira presnovo maščob, zviša raven plazemskih maščobnih kislin in holesterola lipoproteinov visoke gostote (HDL, *High-Density Lipoprotein*) ter zniža skupno koncentracijo plazemskega holesterola.

Zdravljenje s somatotropinom ima koristen učinek na zgradbo telesa pri bolnikih z GHD, in sicer tako, da se zmanjšajo zaloge maščob v telesu, zveča pa se delež puste telesne mase. Dolgotrajno zdravljenje pri bolnikih s pomanjkanjem ravnega hormona zveča mineralno gostoto kosti.

Somatropin lahko povzroči rezistenco na insulin. Visoki odmerki somatotropina lahko okvarijo toleranco za glukozo.

Klinična učinkovitost in varnost

V randomizirani, vzporedni, multicentrični študiji faze III je bilo randomiziranih 178 otrok, starih 3 do 12 let z organskim in/ali idiopatičnim pomanjkanjem ravnega hormona, da so 12 mesecev tedensko prejeli zdravilo Somatropin Biopartners (0,5 mg/kg/eden) ali dnevno rekombinantni hGH (0,03 mg/kg/dan). Rezultati so pokazali, da tedensko dajanje zdravila ni bilo slabše kot dnevno dajanje rekombinantnega hGH glede primarnega cilja študije, hitrosti rasti po 12 mesecih. Podobne rezultate so dosegli za vse druge ocenjene parametre, vključno s standardnim odklonom (SDS, *Standard Deviation Score*), zrelostjo kosti, IGF-I in IGF BP-3. Pri otrocih, ki so prejeli zdravilo Somatropin Biopartners, so opazili višjo incidenco (ne-resnih) reakcij na mestu injiciranja in višjo pogostnost nastajanja (ne-nevtralizirajočih) protiteles proti somatropinu, kot pri otrocih, ki so dnevno prejeli rekombinantni rastni hormon (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po ponavljajočem se tedenskem subkutanem dajanju povprečnega odmerka 0,5 mg/kg somatropina s podaljšanim sproščanjem otrokom pred puberteto s pomanjkanjem ravnega hormona, je bil C_{max} plazemskega hGH približno 60,7 ng/ml in t_{max} 12,0 ur. Na splošno sta C_{max} in AUC pri otrocih pred puberteto s pomanjkanjem ravnega hormona naraščala približno sorazmerno z odmerkom v razponu odmerka 0,2 do 0,7 mg/kg. Navidezni končni razpolovni čas je bil za otroke približno 7,4 ure, kar verjetno kaže na počasno absorpcijo z mesta injiciranja. t_{max} je bil kasnejši, razpolovni čas pa daljši po dajanju zdravila Somatropin Biopartners kot pri dajanju zdravil s takojšnjim sproščanjem, ki so jih prej dajali istim osebam enkrat na dan, kar kaže na počasnejše in podaljšano sproščanje hGH z mesta injiciranja zdravila Somatropin Biopartners.

Porazdelitev

Kopičenja hGH po večkratnem odmerjanju tega zdravila niso opazili.

Biotransformacija / Izločanje

Presnova hGH poteka v obliki klasične razgradnje beljakovin v jetrih in ledvicah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične farmakokinetične in farmakodinamične študije pri psih in mladih opicah so pokazale, da je zdravilo Somatropin Biopartners sproščalo rekombinantni hGH na podaljšan način in povečalo serumski IGF-I za podaljšano obdobje, ki je trajalo do 5–6 dni.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije na živalih za to zdravilo ne zadoščajo za celovito ocenitev možnega vpliva na sposobnost razmnoževanja. Iz študij vpliva na sposobnost razmnoževanja, opravljenih z drugimi zdravili s somatropinom, ni dokazov o povečanem tveganju za neželene učinke za zarodek ali plod. Odmerki, višji od terapevtskih odmerkov pri ljudeh, so pokazali neželene učinke na sposobnost razmnoževanja pri podganjih samcih in samicah in pasjih samcih, morda zaradi prekinitve reguliranja hormonov. Pri kuncih in opicah niso opazili neželenih učinkov.

Dolgoročnih študij kancerogenosti z zdravilom Somatropin Biopartners niso izvajali. Specifičnih študij lokalnega prenašanja pri živalih po subkutani injekciji ni, vendar so podatki iz študij toksičnosti pri ponavljajočem se odmerjanju pokazali otekline in vnetne infiltrate na mestu injiciranja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

natrijev hialuronat

jajčni fosfolipidi

brezvodni natrijev dihidrogenfosfat

brezvodni dinatrijev fosfat

Vehikel:

srednjeveržni trigliceridi

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po rekonstituciji: Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek: Viala (steklo tipa I), zaprta z gumijastim zamaškom (butil) in zeleno prekrivno zaporko (aluminij in plastika).

Vehikel: Viala (steklo tipa I), zaprta z gumijastim zamaškom (butil) in prekrivno zaporko (aluminij in plastika).

Ena viala praška dostavi 20 mg somatropina; ena viala vehikla vsebuje 1,5 ml tekočine.

Velikost pakiranja:

1 viala praška in 1 viala vehikla.

4 viala praška in 4 viala vehikla.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucija

Zdravilo Somatropin Biopartners 20 mg je treba rekonstituirati z 1,2 ml vehikla.

Suspenzija mora biti enotnega in belega videza.

20-mg viala vsebuje presežek praška somatropina, kar omogoči odvzem do 20 mg (1 ml suspenzije) rekonstituiranega somatropina.

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

Rekonstitucija in redčenje morata potekati z aseptičnimi tehnikami, da se zagotovi sterilnost pripravljene suspenzije. Vialo z vehiklom je treba ogreti na sobno temperaturo, na vialo s praškom pa je treba potrkati in jo stresti, da se prašek prosto premika. Po odstranitvi zaščitnih zapork z obeh vial je treba gumijasta zamaška očistiti z alkoholno blazinico. Za izvleko vehikla iz vial je treba uporabiti 1 ml graduirano injekcijsko brizgo velikosti 19 G ali večjo. Injekcijsko brizgo napolnite z volumnom zraka, ki je enak količini potrebnega vehikla za injiciranje, in zrak injicirajte v vialo z vehiklom za lažji izvleko vehikla. Vialo nato obrnite navzdol z vstavljenjo injekcijsko brizgo, pri tem naj bo konica igle v vehiklu. Da odstranite mehurčke, nežno potrkajte po injekcijski brizgi. Bat nežno potiskajte, dokler ne odstranite vseh mehurčkov iz injekcijske brizge in igle. Injekcijsko brizgo napolnite s pravilno količino vehikla za injekcijo, kot je navedeno zgoraj, nato pa iglo injekcijske brizge izvlecite iz vial. Morebitnega preostanka vehikla ne hranite za drugo pripravo.

Iglo držite na notranjo steno vial in v vialo s praškom injicirajte celotno vsebino injekcijske brizge. Močno vrtite vialo, dokler ni vsebina povsem premešana, pri tem pa se ne dotikajte gumijastega vrha. To običajno traja približno 60 sekund, lahko pa traja do 90 sekund. Prenehajte z vrtenjem, ko opazite, da je suspenzija homogena in bela ter se je ves prašek na dnu razpustil. Po rekonstituciji morate zdravilo uporabiti takoj, preden se suspenzija usede. Če suspenzije ne uporabite takoj, jo morate tik pred injiciranjem rekonstituirati z vrtenjem. S sterilno injekcijsko brizgo z iglo velikosti 26 G izvlecite potrebno količino: vialo obrnite navzdol z vstavljenjo injekcijsko brizgo in iglo v suspenziji, ki jo nato počasi izvlecite. Da odstranite zračne mehurčke, nežno potrkajte po injekcijski brizgi. Prašek mora biti homogeno suspendiran v vehiklu injekcije, preden jo uporabite. Injekcijsko brizgo držite navpik in z nežnim pritiskanjem na bat iztisnite majhno kapljico na koncu igle. Mesto injiciranja očistite z alkoholno blazinico in injicirajte suspenzijo v obdobju 5 sekund.

Podrobne informacije o dajanju tega zdravila najdete v poglavju 3 navodila za bolnika.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05. avgust 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev) biološke zdravilne učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA SOMATROPIN BIOPARTNERS 2 MG****1. IME ZDRAVILA**

Somatropin Biopartners 2 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem somatropin
za odrasle

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala s praškom dostavi 2 mg somatropina (6 i.e.). Po rekonstituciji 0,2 ml suspenzije vsebuje 2 mg (10 g/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: natrijev hialuronat, jajčni fosfolipidi, brezvodni natrijev dihidrogenfosfat, brezvodni dinatrijev fosfat

Vehikel: srednjeveržni trigliceridi

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

4 viala z 2 mg praška

4 viala z 1,5 ml vehikla

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

enkrat tedensko

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Uporabite takoj po rekonstituciji.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/849/001 4 viala s praškom in 4 viala z vehiklom

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Somatropin Biopartners 2 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S PRAŠKOM 2 MG

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Somatropin Biopartners 2 mg prašek za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
somatropin
s.c.
za odrasle

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 mg (6 i.e.)

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA SOMATROPIN BIOPARTNERS 4 MG

1. IME ZDRAVILA

Somatropin Biopartners 4 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem somatropin
za odrasle

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala s praškom dostavi 4 mg somatropina (12 i.e.). Po rekonstituciji 0,4 ml suspenzije vsebuje 4 mg (10 g/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: natrijev hialuronat, jajčni fosfolipidi, brezvodni natrijev dihidrogenfosfat, brezvodni dinatrijev fosfat

Vehikel: srednjeveržni trigliceridi

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

4 viala z 4 mg praška

4 viala z 1,5 ml vehikla

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

enkrat tedensko

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Uporabite takoj po rekonstituciji.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/849/002 4 viala s praškom in 4 viala z vehiklom

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Somatropin Biopartners 4 mg

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA S PRAŠKOM 4 MG

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Somatropin Biopartners 4 mg prašek za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
somatropin
s.c.
za odrasle

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

4 mg (12 i.e.)

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA SOMATROPIN BIOPARTNERS 7 MG****1. IME ZDRAVILA**

Somatropin Biopartners 7 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem somatropin
za odrasle

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala s praškom dostavi 7 mg somatropina (21 i.e.). Po rekonstituciji 0,7 ml suspenzije vsebuje 7 mg (10 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: natrijev hialuronat, jajčni fosfolipidi, brezvodni natrijev dihidrogenfosfat, brezvodni dinatrijev fosfat.

Vehikel: srednjeveržni trigliceridi

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

4 viale s 7 mg praška

4 viale z 1,5 ml vehikla

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

enkrat tedensko

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Uporabite takoj po rekonstituciji.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/849/003 4 viala s praškom in 4 viala z vehiklom

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Somatropin Biopartners 7 mg

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA S PRAŠKOM 7 MG

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Somatropin Biopartners 7 mg prašek za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
somatropin
s.c.
za odrasle

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

7 mg (21 i.e.)

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA SOMATROPIN BIOPARTNERS 10 MG

1. IME ZDRAVILA

Somatropin Biopartners 10 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
somatropin
za otroke in mladostnike (2 do 18 let)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala s praškom dostavi 10 mg somatropina (30 i.e.). Po rekonstituciji 0,5 ml suspenzije vsebuje 10 mg (20 mg/ml)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: natrijev hialuronat, jajčni fosfolipidi, brezvodni natrijev dihidrogenfosfat, brezvodni dinatrijev fosfat
Vehikel: srednjeveržni trigliceridi

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
1 viala z 10 mg praška
1 viala z 1,5 ml vehikla
4 viala z 10 mg praška
4 viala z 1,5 ml vehikla

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

enkrat tedensko

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Uporabite takoj po rekonstituciji.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/849/004 1 viala s praškom in 1 viala z vehiklom
EU/1/13/849/005 4 viala s praškom in 4 viala z vehiklom

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Somatropin Biopartners 10 mg

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA S PRAŠKOM 10 MG

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Somatropin Biopartners 10 mg prašek za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
somatropin

s.c.

za otroke in mladostnike (2 do 18 let)

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 mg (30 i.e.)

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA SOMATROPIN BIOPARTNERS 20 MG

1. IME ZDRAVILA

Somatropin Biopartners 20 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
somatropin
za otroke in mladostnike (2 do 18 let)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala s praškom dostavi 20 mg somatropina (60 i.e.). Po rekonstituciji 1 ml suspenzije vsebuje 20 mg (20 mg/ml)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Prašek: natrijev hialuronat, jajčni fosfolipidi, brezvodni natrijev dihidrogenfosfat, brezvodni dinatrijev fosfat
Vehikel: srednjeveržni trigliceridi

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem
20 mg prašek v viali in 1,5 ml vehikla v viali
1 viala z 20 mg praška
1 viala z 1,5 ml vehikla
4 viala z 20 mg praška
4 viala z 1,5 ml vehikla

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

enkrat tedensko

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Uporabite takoj po rekonstituciji.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BioPartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/849/006 1 viala s praškom in 1 viala z vehiklom
EU/1/13/849/007 4 viala s praškom in 4 viala z vehiklom

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Somatropin Biopartners 20 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA S PRAŠKOM 20 MG

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Somatropin Biopartners 20 mg prašek za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem somatropin

s.c.

za otroke in mladostnike (2 do 18 let)

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

20 mg (60 i.e.)

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA Z VEHIKLOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

vehikel za zdravilo Somatropin Biopartners

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,5 ml srednjeveržni trigliceridi

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Somatropin Biopartners 2 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Somatropin Biopartners 4 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Somatropin Biopartners 7 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

za odrasle

somatropin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Somatropin Biopartners in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Somatropin Biopartners
3. Kako uporabljati zdravilo Somatropin Biopartners
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Somatropin Biopartners
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Somatropin Biopartners in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Somatropin Biopartners vsebuje humani rastni hormon, imenovan tudi somatropin. Rastni hormon uravnava rast in razvoj celic.

To zdravilo se uporablja za odrasle s pomanjkanjem ravnega hormona, ki

- so že imeli pomanjkanje ravnega hormona kot otroci ali
- ki v odrasli dobi nimajo dovolj ravnega hormona.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Somatropin Biopartners

Ne uporabljajte zdravila Somatropin Biopartners

- če ste alergični na somatropin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

- če imate raka.
Svojemu zdravniku povejte, če imate aktivni tumor (raka). Tumorji morajo biti neaktivni, preden začnete zdravljenje z rastnim hormonom, pa morate zaključiti zdravljenje tumorja. Vaš zdravnik bo zdravljenje s tem zdravilom ustavil, če bodo obstajali dokazi rakave rasti.
- če ste bolni zaradi resnega kirurškega posega na srcu ali v trebuhu.
- če se zdravite zaradi več kot ene poškodbe po hudi nesreči.
- če se pojavijo nenadne težave z dihanjem.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Somatropin Biopartners se posvetujte s svojim zdravnikom, če:

- ste odrasli, ki se je v otroštvu zdravil z rastnim hormonom:
Vaš zdravnik bo pred ponovno uvedbo/nadaljevanjem zdravljenja ponovno ocenil pomanjkanje ravnega hormona.
- imate dedno bolezen, imenovano Prader-Willijev sindrom:
Z tem zdravilom se ne smete zdraviti, če nimate hkrati tudi pomanjkanja ravnega hormona.
- imate tumor:
Vaš zdravnik vas bo pogosto pregledoval, da bo lahko zagotovil, da se tumor ni vrnil.
- imate simptome, kot so hud in ponavljajoč se glavobol, spremenjen vid, slabost in/ali bruhanje, ki so lahko posledica povečanega tlaka v lobanji med zdravljenjem z rastnim hormonom.
- imate organsko pomanjkanje ravnega hormona (pomanjkanje ravnega hormona zaradi poškodovanja hipofize ali dela možganov, imenovanega hipotalamus) ali zmanjšano izločanje hormonov hipofize:
Vaš zdravnik bo preveril ravni hormonov nadledvične žleze (glukokortikoidov), ki jih bo morda treba prilagoditi, ko boste začeli zdravljenje z rastnim hormonom.

Spremljanje med zdravljenjem

- Vaš zdravnik bo morda preverjal raven sladkorja v urinu ali krvi, saj lahko to zdravilo nanjo vpliva.
- Redno morate opravljati teste delovanja ščitnice, saj lahko to zdravilo vpliva na količino ščitničnega hormona v krvi.
Če ščitnica ne deluje pravilno, to zdravilo morda ne bo delovalo tako dobro, kot bi moralo.

Otroci in mladostniki

Za zdravljenje otrok in mladostnikov, starih 2 do 18 let, je treba uporabiti vialo z 10 mg in 20 mg somatropina.

Druga zdravila in zdravilo Somatropin Biopartners

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Svojega zdravnika še zlasti obvestite, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero od spodaj navedenih zdravil. Vaš zdravnik bo morda moral prilagoditi odmerek zdravila Somatropin Biopartners ali drugih zdravil:

- kortikosteroidi, kot sta kortizon ali prednizolon: zdravila za zmanjševanje vnetja ali aktivnosti imunskega sistema, za preprečevanje zavrnitve presajenega organa ali za zdravljenje astme
- tiroksin: zdravilo za zdravljenje zmanjšane delovanja žleze ščitnice
- insulin: zdravilo za nižanje ravni sladkorja v krvi
Zdravnik vas bo med zdravljenjem skrbno spremljal, saj se lahko učinek insulina zmanjša.
- peroralni estrogeni ali drugi spolni hormoni
- zdravila za zdravljenje epilepsije
- ciklosporin: zdravilo za zaviranje imunskega sistema ali zdravljenje drugih bolezni

Nosečnost in dojenje

Zdravila Somatropin Biopartners ne uporabljajte, če ste noseči ali poskušate zanositi. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ni znano, ali zdravilo prehaja v mleko. Če dojite, to zdravilo uporabite le, če zdravnik meni, da je to nujno potrebno.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Somatropin Biopartners nima vpliva ali ima zanemarljivi vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Somatropin Biopartners

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako uporabljati zdravilo Somatropin Biopartners

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

To zdravilo se injicira enkrat na teden.

Odmerek bo izračunal zdravnik, kot je opisano spodaj. Odmerki se za posameznega bolnika lahko razlikujejo, vaš zdravnik pa vam bo vedno predpisal najmanjši učinkoviti odmerek na podlagi vaših specifičnih potreb.

Zdravnik bo vsakih 6 mesecev preveril vaš odmerek.

Priporočeni začetni odmerek je 2 mg somatropina, injiciranega enkrat na teden. Za ženske, ki jemljejo peroralne estrogene, je začetni odmerek običajno 3 mg, injiciranih enkrat na teden.

Vaš zdravnik se lahko odloči zmanjšati začetni odmerek. Po potrebi bo vaš zdravnik ta odmerek postopoma povečeval glede na vaš individualni odziv na zdravljenje in vaše ravni ravnega dejavnika, imenovanega IGF-I v krvi. Ravni ravnega dejavnika IGF-I v krvi je treba redno spremljati, da se jih lahko vzdržuje v razponu, normalnem za vašo starost in spol.

Odmerek bo morda treba zmanjšati:

- pri bolnikih, starejših od 60 let
- pri bolnikih, pri katerih se razvije dolgo trajajoča oteklost tkiva zaradi zastajanja tekočine ali pri katerih se pojavijo nenormalni občutki, kot so ščemenje, zbadanje in srbenje
- za preprečitev razvoja sindroma karpalnega kanala, kjer se živec, ki poteka skozi zapestje (medani živec) stisne, kar povzroči omrtvelost in bolečino dlani
- po dalj časa trajajoči uporabi zdravila, zlasti pri moških

Glejte tudi potrebne prilagoditve odmerkov, opisane v poglavju 2, »Druga zdravila in zdravilo Somatropin Biopartners«.

Način uporabe

Ko je prašek enakomerno premešan s priloženim vehiklom, se zdravilo injicira pod kožo. To pomeni, da se pripravljena suspenzija s kratko iglo injicira v maščobno kožno tkivo. Po injiciranju se rastni hormon počasi sprošča v telo, kar traja približno en teden.

Injekcije si vedno dajajte na isti dan v tednu in tudi ob istem času tega dneva, da si lažje zapomnite.

Če si zdravilo injicirate sami, vam bodo pokazali, kako si ga pravilno pripravite in injicirate. Tega zdravila si ne injicirajte, če o tem niste bili ustrezno poučeni in če ne razumete postopka.

Zdravilo si injicirajte po navodilih zdravnika, ki vam bo povedal tudi, kolikšen odmerek morate uporabiti in kako si morate ta odmerek injicirati z vialami, ki so vam bile predpisane. Maščobo tkivo pod kožo se lahko na mestu injiciranja skrči, če si zdravilo pogosto injicirate v isto mesto. Da to preprečite, vsakič izberite drugo mesto injiciranja. S tem imata koža in del pod kožo čas, da okrejata od injiciranja, preden si zdravilo ponovno injicirate na istem mestu.

Če si po pomoti injicirate zdravilo v mišico namesto v kožo, lahko to povzroči prenizke ravni krvnega sladkorja. V tem primeru se posvetujte s svojim zdravnikom.

Informacije o samoinjiciranju zdravila Somatropin Biopartners

Korak za korakom natančno sledite navodilom.

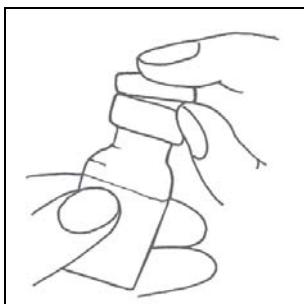
Pred začetkom zberite naslednje:

- priloženo pakiranje
 - vialo z zdravilom Somatropin Biopartners, ki vsebuje zdravilno učinkovino
 - vialo zdravila Somatropin Biopartners, ki vsebuje 1,5 ml vehikla za suspenzijo za injiciranje
- ni priloženo pakiranju
 - eno sterilno injekcijsko brizgo z iglo velikosti 19 G ali večjo, da izvlečete vehikel
 - eno sterilno injekcijsko brizgo z iglo velikosti 26 G za injiciranje
 - alkoholne blazinice
 - suho gazo ali bombažni kosmič
 - lepljivi obliž
 - posodo za uporabljene injekcijske brizge in igle

Priprava suspenzije

1. Škatlo vzemite iz hladilnika. Temeljito si umijte roke z milom in vodo, nato pa si jih pred pripravo injekcije osušite s čisto brisačo. To pomaga preprečiti okužbe.
2. Vialo vehikla ogrejte na sobno temperaturo z nežnim valjanjem med dlanmi. Na vialo s praškom potrkajte in jo stresite, da zagotovite, da se prašek prosto premika.

3. Odstranite zaščitni zaporki z obeh vial, kot je prikazano na sliki 3a. Gumijasti zamašek obeh vial očistite z alkoholno blazinico (slika 3b).



Slika 3a

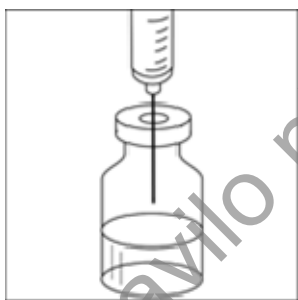


Slika 3b

4. Uporabite 1 ml graduirano injekcijsko brizgo z iglo velikosti 19 G ali večjo, da izvlečete vehikel iz vial. Z injekcijske brizge odstranite varovalo in jo napolnite z volumnom zraka, ki je enak količini potrebnega vehikla za injiciranje, da boste lažje izvlekli vehikel:

- 0,4 ml v 1 ml graduirani injekcijski brizgi za zdravilo Somatropin Biopartners 2 mg
- 0,6 ml v 1 ml graduirani injekcijski brizgi za zdravilo Somatropin Biopartners 4 mg
- 0,9 ml v 1 ml graduirani injekcijski brizgi za zdravilo Somatropin Biopartners 7 mg

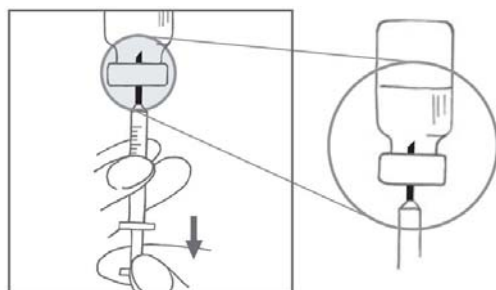
Iglo vstavite skozi sredino gumijastega zamaška vial z vehiklom ter ves zrak injicirajte v vialo.



Slika 4

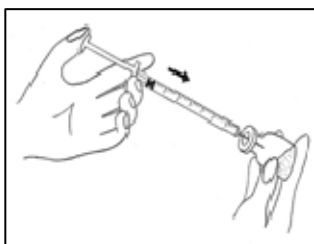
5. Vialo obrnite navzdol z injekcijsko brizgo v njej in konico igle potisnite v vehikel, kot prikazuje slika 5. Počasi izvlecite potrebno količino vehikla.

Da odstranite mehurčke, nežno potrkajte po injekcijski brizgi. Na bat nežno pritiskajte, dokler ne odstranite vseh mehurčkov iz injekcijske brizge in igle. Injekcijsko brizgo napolnite s pravilno količino vehikla za injiciranje, kot je opisano v besedilu ob sliki 4 zgoraj. Iglo injekcijske brizge izvlecite iz vial. Preostalega vehikla ne uporabite za naslednjo pripravo zdravila!



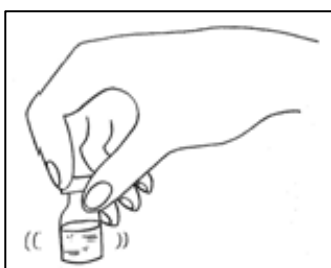
Slika 5

6. Celotno vsebino injekcijske brizge injicirajte v vialo s praškom, pri tem pa držite iglo injekcijske brizge ob steno viala. Injekcijsko brizgo izvlecite in jo zavrzite.



Slika 6

7. Vialo močno vrtite, da vso vsebino povsem premešate, ob tem pa se s prsti ne dotikajte gumijastega pokrova. To običajno traja približno 60 sekund, lahko pa traja do 90 sekund. Vialo prenehajte vrteti šele ko opazite, da je suspenzija homogena in bela ter se je ves prašek na dnu razpusnil. Zdravilo takoj uporabite, saj se lahko suspenzija v nasprotnem primeru usede. Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da ga ni mogoče pravilno premešati.



Slika 7

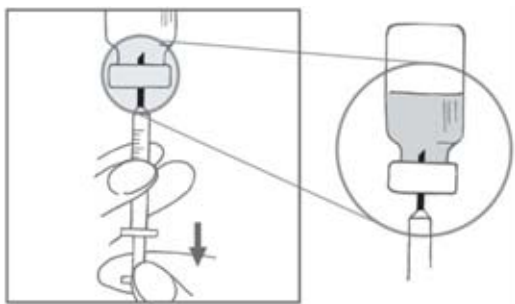
Izvlek suspenzije

8. Gumijasti zamašek ponovno očistite z nerabljeno alkoholno blazinico. Vzemite novo injekcijsko brizgo z iglo velikosti 26 G. Z igle odstranite varovalo. Iglo vstavite neposredno skozi sredino gumijastega zamaška viala v suspenzijo.



Slika 8

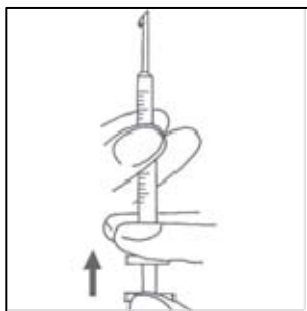
9. Vialo obrnite navzdol z injekcijsko brizgo v njej in konico igle potisnite v suspenzijo, kot prikazuje slika 9. Počasi izvlecite suspenzijo. Mešanica je gosta, zato se bo morda injekcijska brizga polnila počasi. Če se tok ustavi ali se pojavijo mehurčki, s prsti nežno potrkajte po injekcijski brizgi. Na bat nežno pritiskajte, da mehurčke iztisnete. Nato injekcijsko brizgo polnite naprej, da dosežete pravilno količino suspenzije, kot vam je svetoval vaš zdravnik. Iglo injekcijske brizge izvlecite iz viala.



Slika 9

Injiciranje suspenzije

10. Po injekcijski brizgi nežno potolcite, da odstranite majhne zračne mehurčke. Injekcijsko brizgo držite navpično. Na bat nežno pritiskajte, dokler se na koncu igle ne pojavi majhna kapljica suspenzije.



Slika 10

11. Mesto injiciranja očistite z nerabljeno alkoholno blazinico. Igle se ne dotikajte in ne dovolite, da pride pred injiciranjem v stik s katero koli površino.
12. Očiščeno kožo nežno stisnite v gubo. Gubo ves čas injiciranja držite s palcem in kazalcem. Injekcijsko brizgo čvrsto držite s prsti. V kožno gubo vstavite polno dolžino igle pod pravim kotom (90 stopinj), kot prikazuje slika 12.



Slika 12

13. Suspenzijo injicirajte 5 sekund z nežnim pritiskanjem na bat, da se injekcijska brizga izprazni. Med injiciranjem počasi spuščajte kožo. Po injiciranju počakajte nekaj sekund, nato pa iglo hitro izvlecite z batom pritisnjenim navzdol. Na mesto injiciranja nežno pritiskajte s suho gazo ali bombažnim kosmičem. Če se pojavi kapljica krvi, pritiskajte še nekaj trenutkov. Na mesto injiciranja zalepite obliž.

Suspenzija je samo za takojšnjo enkratno uporabo. Zavrzite suspenzijo, ki bi morebiti ostala po injiciranju.

14. Vse uporabljene igle in injekcijske brizge po enkratni uporabi zavrzite.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Somatropin Biopartners, kot bi smeli

Če ste uporabili več zdravila Somatropin Biopartners, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste uporabili preveč tega zdravila, se lahko najprej ravni vašega krvnega sladkorja znižajo in postanejo prenizke. Nato se lahko raven zviša in je previsoka. Če preveliko odmerjanje poteka daljše obdobje, lahko to povzroči večjo rast ušes, nosu, ustnic, jezika in ličnic, kot je normalno.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Somatropin Biopartners

To zdravilo se daje enkrat na teden. Pomembno je, da vsak odmerek uporabite ob načrtovanem času.

Če izpustite odmerek, se obrnite na svojega zdravnika, ki vam bo pomagal določiti nov načrt odmerjanja. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Somatropin Biopartners

Preden prenehate z zdravljenjem, se posvetujte s svojim zdravnikom. Prekinitev ali predčasna ustavitev zdravljenja s tem zdravilom lahko ogrozi uspeh zdravljenja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki, o katerih so zelo pogosto poročali pri odraslih (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov), so oteklost tkiva zaradi zastajanja tekočine, blago zvišanje ravni krvnega sladkorja in glavobol. Neželeni učinki so bili na splošno prehodni in blagi do zmerni.

Med zdravljenjem z rastnimi hormoni so poročali o razvoju novih tumorjev ali ponovnem pojavu prej obstoječih tumorjev. Ni znano, kako pogosto se lahko to pojavi, vendar se ob sumu na to posvetujte s svojim zdravnikom, saj bo morda treba zdravljenje ustaviti.

Neželeni učinki se lahko pojavijo z naslednjimi pogostnostmi:

Pogosti; pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- virusna okužba, znana kot herpes simplex
- kožni izrastek (oblika neškodljivega kožnega znamenja)
- utrujenost
- šibkost, slabo počutje
- oteklost obraza
- žeja
- bolečina, bolečina v prsnem košu, bolečina na mestu injiciranja
- bolečina v hrbtu, rokah, nogah, ramenih, kosteh, sklepih
- nespečnost
- zmanjšanje občutkov, odrevenelost in ščemenje v prstih in dlaneh zaradi stisnjenega živca v zapestju (sindrom karpalnega kanala)
- omotica, zaspanost
- togost mišic ali kosti, šibkost mišic, bolečina v mišicah, občutek teže
- vnetje tetiv, oteklost sklepov, vnetje sklepov
- pordele oči, zmanjšan vid, vrtoglavica (občutek omotice ali vrtenja)
- povečan ali nereden srčni utrip

- visok krvni tlak
- krvavitev iz nosu
- slabost
- zvišana raven bilirubina, snovi, ki nastaja v jetrih
- vnetje žolčnika
- akne, povečano potenje, kožni izpuščaj
- alergijske kožne reakcije, kot so rdečina, draženje, srbenje
- kri v urinu
- boleče prsne bradavice
- zmanjšano delovanje nadledvične žleze (kar se lahko kaže v obliki utrujenosti)
- zmanjšano delovanje žleze ščitnice
- zvišane ravni maščob v krvi
- pridobivanje telesne mase
- razvoj snovi (protiteles) v krvi, ki vežejo rastni hormon
- spremenjeni rezultati krvnih preiskav, kot so spremenjeno število belih krvnih celic ali zvišane ravni insulina, sladkorja, natrija ali nekaterih maščobnih snovi v krvi
- spremenjeni rezultati jetrnih preiskav
- vrsta benignega možganskega tumorja, imenovanega kraniofaringiom

Občasni; pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- povečanje moških prsi

Redki; pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- simptomi zvišanega tlaka v lobanji, kot so hud in ponavljajoči se glavobol, spremembe vida, slabost in/ali bruhanje

Neznana, pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- zmanjšan odgovor na insulin (odpornost na insulin)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Somatropin Biopartners

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Pogoji shranjevanja neodprtega zdravila

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Rok uporabnosti po rekonstituciji z vehiklom

Pripravljenega zdravila je treba uporabiti takoj.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Somatropin Biopartners

Zdravilna učinkovina je somatropin.

- **Somatropin Biopartners 2 mg:** Ena viala s praškom dostavi 2 mg somatropina, kar ustreza 6 i.e.. Po rekonstituciji 0,2 ml suspenzije vsebuje 2 mg somatropina (10 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 4 mg:** Ena viala s praškom dostavi 4 mg somatropina, kar ustreza 12 i.e.. Po rekonstituciji 0,4 ml suspenzije vsebuje 4 mg somatropina (10 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 7 mg:** Ena viala s praškom dostavi 7 mg somatropina, kar ustreza 21 i.e.. Po rekonstituciji 0,7 ml suspenzije vsebuje 7 mg somatropina (10 mg/ml).

Druge sestavine zdravila so natrijev hialuronat, jajčni fosfolipidi, brezvodni natrijev dihidrogenfosfat in brezvodni dinatrijev fosfat.

Izgled zdravila Somatropin Biopartners in vsebina pakiranja

Zdravilo Somatropin Biopartners je prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem. Prašek je bel do belkast, vehikel pa je bistra tekočina.

- **Somatropin Biopartners 2 mg:** 2 mg (6 i.e.) somatropina v obliki praška v stekleni viali, zaprti z gumijastim zamaškom (butil) in rumeno prekrivno zaporko (aluminij in plastika) in 1,5 ml vehikla (srednjeveržni trigliceridi) v stekleni viali z gumijastim zamaškom (butil). Velikost pakiranja 4 viala praška in 4 viala vehikla.
- **Somatropin Biopartners 4 mg:** 4 mg (12 i.e.) somatropina v obliki praška v stekleni viali, zaprti z gumijastim zamaškom (butil) in rožnato prekrivno zaporko (aluminij in plastika) in 1,5 ml vehikla (srednjeveržni trigliceridi) v stekleni viali z gumijastim zamaškom (butil). Velikost pakiranja 4 viala praška in 4 viala vehikla.
- **Somatropin Biopartners 7 mg:** 7 mg (21 i.e.) somatropina v obliki praška v stekleni viali, zaprti z gumijastim zamaškom (butil) in svetlomodro prekrivno zaporko (aluminij in plastika) in 1,5 ml vehikla (srednjeveržni trigliceridi) v stekleni viali z gumijastim zamaškom (butil). Velikost pakiranja 4 viala praška in 4 viala vehikla.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo odobreno

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Somatropin Biopartners 10 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

Somatropin Biopartners 20 mg prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

za otroke in mladostnike, stare od 2 do 18 let

somatropin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Somatropin Biopartners in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Somatropin Biopartners
3. Kako uporabljati zdravilo Somatropin Biopartners
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Somatropin Biopartners
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Somatropin Biopartners in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Somatropin Biopartners vsebuje humani rastni hormon, imenovan tudi somatropin. Rastni hormon uravnava rast in razvoj celic. S spodbujanjem rasti celic v dolgih kosteh nog in v hrbtenici povzroči povečanje telesne višine.

To zdravilo se uporablja pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 8 let, ki zaradi nezadostnega izločanja ratsnega hormona ne rastejo ustrezno (pomanjkanje rastnega hormona). Pri otrocih in mladostnikih je namenjeno za dolgotrajno uporabo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Somatropin Biopartners

Ne uporabljajte zdravila Somatropin Biopartners

- če ste alergični na somatropin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate raka.

Svojemu zdravniku povejte, če imate aktivni tumor (raka). Tumorji morajo biti neaktivni, preden začnete zdravljenje z rastnim hormonom, pa morate zaključiti zdravljenje tumorja. Vaš zdravnik bo zdravljenje s tem zdravilom ustavil, če bodo obstajali dokazi rakave rasti.

- če ste otrok, ki je že prenehal rasti.
- če ste bolni zaradi resnega kirurškega posega na srcu ali v trebuhu.
- če se zdravite zaradi več kot ene poškodbe po hudi nesreči.
- če se pojavijo nenadne težave z dihanjem.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Somatropin Biopartners se posvetujte s svojim zdravnikom, če:

- imate dedno bolezen, imenovano Prader-Willijev sindrom:
s tem zdravilom se ne smete zdraviti, če nimate hkrati tudi pomanjkanja ravnega hormona.
- imate tumor:
Vaš zdravnik vas bo pogosto pregledoval, da bo lahko zagotovil, da se tumor ni vrnil.
- imate simptome, kot so hud in ponavljajoč se glavobol, spremenjen vid, slabost in/ali bruhanje, ki so lahko posledica povečanega tlaka v lobanji med zdravljenjem z rastnim hormonom.
- imate organsko pomanjkanje ravnega hormona (pomanjkanje ravnega hormona zaradi poškodovanja hipofize ali dela možganov, imenovanega hipotalamus) ali zmanjšano izločanje hormonov hipofize:
Vaš zdravnik bo preveril ravni hormonov nadledvične žleze (glukokortikoidov), ki jih bo morda treba prilagoditi, ko boste začeli zdravljenje z rastnim hormonom.

Spremljanje med zdravljenjem

- Vaš zdravnik bo morda preverjal raven sladkorja v urinu ali krvi, saj lahko to zdravilo nanjo vpliva.
- Redno morate opravljati teste delovanja ščitnice, saj lahko to zdravilo vpliva na količino ščitničnega hormona v krvi.
Če ščitnica ne deluje pravilno, to zdravilo morda ne bo delovalo tako dobro, kot bi moralo.
- Obvestite svojega zdravnika, če začnete med zdravljenjem šepati.
- Če ste imeli tumor, vas bo zdravnik pregledal pred zdravljenjem in jih nato med zdravljenjem redno pregledovati. Če se pojavi tumor, bo zdravnik zdravljenje ustavil.
- Če imate nenormalno ukrivljeno hrbtenico, vas bo zdravnik spremljal, da se to stanje ne poslabša.

Otroci, stari manj kot 2 leti

Tega zdravila ne uporabljajte pri dojenčkih, starih manj kot 2 leti.

Druga zdravila in zdravilo Somatropin Biopartners

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Svojega zdravnika še zlasti obvestite, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero od spodaj navedenih zdravil. Vaš zdravnik bo morda moral prilagoditi odmerek zdravila Somatropin Biopartners ali drugih zdravil:

- kortikosteroidi, kot sta kortizon ali prednizolon: zdravila za zmanjševanje vnetja ali aktivnosti imunskega sistema, za preprečevanje zavrnitve presajenega organa ali za zdravljenje astme
- tiroksin: zdravilo za zdravljenje zmanjšane delovanja žleze ščitnice
- insulin: zdravilo za nižanje ravni sladkorja v krvi
Zdravnik vas bo med zdravljenjem skrbno spremljal, saj se lahko učinek insulina zmanjša.
- peroralni estrogeni ali drugi spolni hormoni
- zdravila za zdravljenje epilepsije
- ciklosporin: zdravilo za zaviranje imunskega sistema ali zdravljenje drugih bolezni

Nosečnost in dojenje

Zdravila Somatropin Biopartners ne uporabljajte, če ste noseči ali poskušate zanositi. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ni znano, ali zdravilo prehaja v mleko. Če dojite, to zdravilo uporabite le, če zdravnik meni, da je to nujno potrebno.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Somatropin Biopartners nima vpliva ali ima zanemarljivi vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Somatropin Biopartners

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako uporabljati zdravilo Somatropin Biopartners

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

To zdravilo se injicira enkrat na teden.

Odmerek bo izračunal zdravnik, kot je opisano spodaj. Odmerki se za posameznega bolnika lahko razlikujejo, vaš zdravnik pa vam bo vedno predpisal najmanjši učinkoviti odmerek na podlagi vaših specifičnih potreb.

Zdravnik bo vsakih 6 mesecev preveril vaš odmerek.

Priporočeni odmerek je 0,5 mg somatropina na kilogram telesne mase, injiciranega enkrat na teden.

Zaradi omejenih izkušenj pri z dajanjem višjih odmerkov otrokom ne presežite tedenskega odmerka 0,5 mg somatropina na kilogram telesne mase.

Zdravilo Somatropin Biopartners 10 mg zadošča za uporabo pri otrocih s telesno maso do 20 kg. Zdravilo Somatropin Biopartners 20 mg zadošča za uporabo pri otrocih s telesno maso do 40 kg. Če imate več kot 40 kg, sta potrebni dve viali.

Največja količina injiciranega zdravila na mesto injiciranja ne sme preseči 1 ml. Če imate več kot 40 kg, morate celotno količino injekcije razdeliti na dva enaka dela in ju injicirati na dve mesti, saj je potrebna količina večja kot 1 ml suspenzije.

Glejte tudi potrebne prilagoditve odmerkov, opisane v poglavju 2, »Druga zdravila in zdravilo Somatropin Biopartners«.

Način uporabe

Ko je prašek enakomerno premešan s priloženim vehiklom, se zdravilo injicira pod kožo. To pomeni, da se pripravljena suspenzija s kratko iglo injicira v maščobno kožno tkivo. Po injiciranju se rastni hormon počasi sprošča v telo, kar traja približno en teden.

Injekcije si vedno dajajte na isti dan v tednu in tudi ob istem času tega dneva, da si lažje zapomnite.

Če si zdravilo injicirate sami, vam bodo pokazali, kako si ga pravilno pripravite in injicirate. Tega zdravila si ne injicirajte, če o tem niste bili ustrezno poučeni in če ne razumete postopka.

Zdravilo si injicirajte po navodilih zdravnika, ki vam bo povedal tudi, kolikšen odmerek morate uporabiti in kako si morate ta odmerek injicirati z vialami, ki so vam bile predpisane. Maščobo tkivo pod kožo se lahko na mestu injiciranja skrči, če si zdravilo pogosto injicirate v isto mesto. Da to preprečite, vsakič izberite drugo mesto injiciranja. S tem imata koža in del pod kožo čas, da okrevata od injiciranja, preden si zdravilo ponovno injicirate na istem mestu.

Če si po pomoti injicirate zdravilo v mišico namesto v kožo, lahko to povzroči prenizke ravni krvnega sladkorja. V tem primeru se posvetujte s svojim zdravnikom.

Informacije o samoinjiciranju zdravila Somatropin Biopartners

Korak za korakom natančno sledite navodilom.

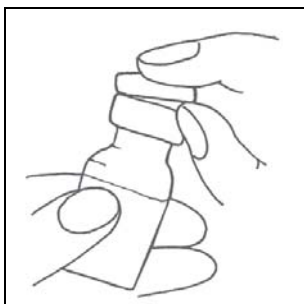
Pred začetkom zberite naslednje:

- priloženo pakiranju
 - vialo z zdravilom Somatropin Biopartners, ki vsebuje zdravilno učinkovino
 - vialo zdravila Somatropin Biopartners, ki vsebuje 1,5 ml vehikla za suspenzijo za injiciranje
- ni priloženo pakiranju
 - eno sterilno injekcijsko brizgo z iglo velikosti 19 G ali večjo, da izvlečete vehikel
 - eno sterilno injekcijsko brizgo z iglo velikosti 26 G za injiciranje
 - alkoholne blazinice
 - suho gazo ali bombažni kosmič
 - lepljivi obliž
 - posodo za uporabljene injekcijske brizge in igle

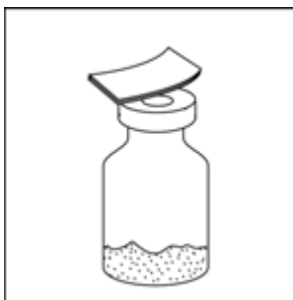
Priprava suspenzije

1. Škatlo vzemite iz hladilnika. Temeljito si umijte roke z milom in vodo, nato pa si jih pred pripravo injekcije osušite s čisto brisačo. To pomaga preprečiti okužbe.
2. Vialo vehikla ogrejte na sobno temperaturo z nežnim valjanjem med dlanmi. Na vialo s praškom potrkajte in jo stresite, da zagotovite, da se prašek prosto premika.

3. Odstranite zaščitni zaporki z obeh vial, kot je prikazano na sliki 3a. Gumijasti zamašek obeh vial očistite z alkoholno blazinico (slika 3b).



Slika 3a

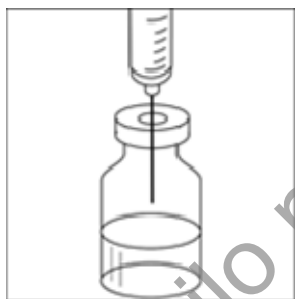


Slika 3b

4. Uporabite 1 ml ali 2 ml graduirano injekcijsko brizgo z iglo velikosti 19 G ali večjo, da izvlečete vehikel iz vial. Z injekcijske brizge odstranite varovalo in jo napolnite z volumnom zraka, ki je enak količini potrebnega vehikla za injiciranje, da boste lažje izvlekli vehikel:

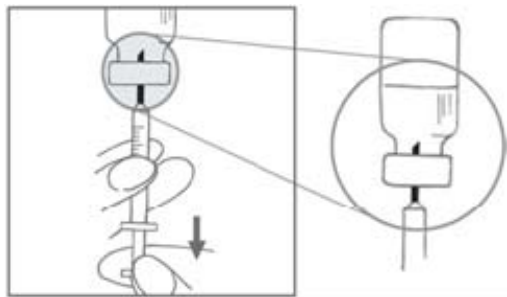
- 0,7 ml v 1 ml graduirani injekcijski brizgi za zdravilo Somatropin Biopartners 10 mg
- 1,2 ml v 2 ml graduirani injekcijski brizgi za zdravilo Somatropin Biopartners 20 mg

Iglo vstavite skozi sredino gumijastega zamaška vial z vehiklom ter ves zrak injicirajte v vialo.



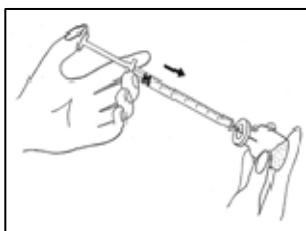
Slika 4

5. Vialo obrnite navzdol z injekcijsko brizgo v njej in konico igle potisnite v vehikel, kot prikazuje slika 5. Počasi izvlecite potrebno količino vehikla. Da odstranite mehurčke, nežno potrkajte po injekcijski brizgi. Na bat nežno pritiskajte, dokler ne odstranite vseh mehurčkov iz injekcijske brizge in igle. Injekcijsko brizgo napolnite s pravilno količino vehikla za injiciranje, kot je opisano v besedilu ob sliki 4 zgoraj. Iglo injekcijske brizge izvlecite iz viala. Preostalega vehikla ne uporabite za naslednjo pripravo zdravila!



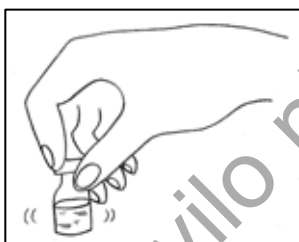
Slika 5

6. elotno vsebino injekcijske brizge injicirajte v vialo s praškom, pri tem pa držite iglo injekcijske brizge ob steno viala. Injekcijsko brizgo izvlecite in jo zavržite.



Slika 6

7. Vialo močno vrtite, da vso vsebino povsem premešate, ob tem pa se s prsti ne dotikajte gumijastega pokrova. To običajno traja približno 60 sekund, lahko pa traja do 90 sekund. Vialo prenehajte vrteti šele ko opazite, da je suspenzija homogena in bela ter se je ves prašek na dnu razpusnil. Zdravilo takoj uporabite, saj se lahko suspenzija v nasprotnem primeru usede. Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da ga ni mogoče pravilno premešati.



Slika 7

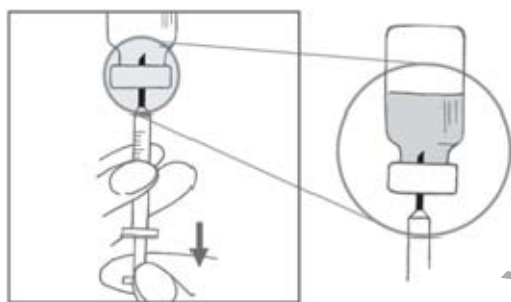
Izvlek suspenzije

8. Gumijasti zamašek ponovno očistite z nerabljeno alkoholno blazinico. Vzemite novo injekcijsko brizgo z iglo velikosti 26 G. Z igle odstranite varovalo. Iglo vstavite neposredno skozi sredino gumijastega zamaška vial v suspenzijo.



Slika 8

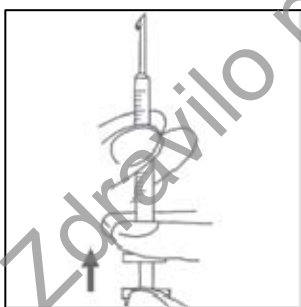
9. Vialo obrnite navzdol z injekcijsko brizgo v njej in konico igle potisnite v suspenzijo, kot prikazuje slika 9. Počasi izvlecite suspenzijo. Mešanica je gosta, zato se bo morda injekcijska brizga polnila počasi. Če se tok ustavi ali se pojavijo mehurčki, s prsti nežno potrkajte po injekcijski brizgi. Na bat nežno pritiskajte, da mehurčke iztisnete. Nato injekcijsko brizgo polnite naprej, da dosežete pravilno količino suspenzije, kot vam je svetoval vaš zdravnik. Iglo injekcijske brizge izvlecite iz vial.



Slika 9

Injiciranje suspenzije

10. Po injekcijski brizgi nežno potolcite, da odstranite majhne zračne mehurčke. Injekcijsko brizgo držite navpik. Na bat nežno pritiskajte, dokler se na koncu igle ne pojavi majhna kapljica suspenzije.



Slika 10

11. Mesto injiciranja očistite z nerabljeno alkoholno blazinico. Igle se ne dotikajte in ne dovolite, da pride pred injiciranjem v stik s katero koli površino.

12. Očiščeno kožo nežno stisnite v gubo. Gubo ves čas injiciranja držite s palcem in kazalcem. Injekcijsko brizgo čvrsto držite s prsti. V kožno gubo vstavite polno dolžino igle pod pravim kotom (90 stopinj), kot prikazuje slika 12.



Slika 12

13. Suspenzijo injicirajte 5 sekund z nežnim pritiskanjem na bat, da se injekcijska brizga izprazni. Med injiciranjem počasi spuščajte kožo. Po injiciranju počakajte nekaj sekund, nato pa iglo hitro izvlecite z batom pritisnjenim navzdol. Na mesto injiciranja nežno pritiskajte s suho gazo ali bombažnim kosmičem. Če se pojavi kapljica krvi, pritiskajte še nekaj trenutkov. Na mesto injiciranja zalepite obliž.

Suspenzija je samo za takojšnjo enkratno uporabo. Zavržite suspenzijo, ki bi morebiti ostala po injiciranju.

14. Vse uporabljene igle in injekcijske brizge po enkratni uporabi zavržite.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Somatropin Biopartners, kot bi smeli

Če ste uporabili več zdravila Somatropin Biopartners, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste uporabili preveč tega zdravila, se lahko najprej ravni vašega krvnega sladkorja znižajo in postanejo prenizke. Nato se lahko raven zviša in je previsoka. Če preveliko odmerjanje poteka daljše obdobje, lahko to povzroči večjo rast ušes, nosu, ustnic, jezika in ličnic, kot je normalno.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Somatropin Biopartners

To zdravilo se daje enkrat na teden. Pomembno je, da vsak odmerek uporabite ob načrtovanem času. Če izpustite odmerek, se obrnite na svojega zdravnika, ki vam bo pomagal določiti nov načrt odmerjanja. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Somatropin Biopartners

Preden prenehate z zdravljenjem, se posvetujte s svojim zdravnikom. Prekinitev ali predčasna ustavitev zdravljenja s tem zdravilom lahko ogrozi uspeh zdravljenja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Neželeni učinki, o katerih so zelo pogosto poročali (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov), so oteklost na mestu injiciranja in razvoj snovi (protiteles) v krvi, ki vežejo rastni hormon. Neželeni učinki so bili na splošno prehodni in blagi do zmerni.

Med zdravljenjem z rastnimi hormoni so poročali o razvoju novih tumorjev ali ponovnem pojavu prej obstoječih tumorjev. Ni znano, kako pogosto se lahko to pojavi, vendar se ob sumu na to posvetujte s svojim zdravnikom, saj bo morda treba zdravljenje ustaviti.

Neželeni učinki se lahko pojavijo z naslednjimi pogostnostmi:

Pogosti; pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- utrujenost ali pridobivanje telesne mase zaradi premalo aktivne ščitnice
- zmanjšano delovanje nadledvične žleze (kar se kaže kot utrujenost)
- blago povečanje krvnega sladkorja
- glavobol, letargičnost (pomanjkanje energije), omotica
- bruhanje, bolečine v trebuhu
- obarvanje kože
- bolečine v sklepih, rokah ali nogah
- bolečina, obarvanje, oteklina, otrdina, rdečina ali občutek vročine na mestu injiciranja
- oteklina tkiva
- povečana telesna temperatura
- spremenjeni ravni nekaterih hormonov v krvi

Redki; pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- nenormalni občutki, kot so ščemenje, zbadanje in srbenje
- visok krvni tlak

Zelo redki; pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- nespečnost
- povečanje moških prsi

Neznana, pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- zmanjšan odgovor na insulin (odpornost na insulin)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Somatropin Biopartners

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Pogoji shranjevanja neodprtega zdravila

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Rok uporabnosti po rekonstituciji z vehiklom

Pripravljenega zdravila je treba uporabiti takoj.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Somatropin Biopartners

Zdravilna učinkovina je somatropin.

- **Somatropin Biopartners 10 mg:** Ena viala s praškom dostavi 10 mg somatropina, kar ustreza 30 i.e.. Po rekonstituciji 0,5 ml suspenzije vsebuje 10 mg somatropina (20 mg/ml).
- **Somatropin Biopartners 10 mg:** Ena viala s praškom dostavi 20 mg somatropina, kar ustreza 60 i.e.. Po rekonstituciji 1 ml suspenzije vsebuje 20 mg somatropina (20 mg/ml).

Druge sestavine zdravila so natrijev hialuronat, jajčni fosfolipidi, brezvodni natrijev dihidrogenfosfat in brezvodni dinatrijev fosfat.

Izgled zdravila Somatropin Biopartners in vsebina pakiranja

Zdravilo Somatropin Biopartners je prašek in vehikel za suspenzijo za injiciranje s podaljšanim sproščanjem. Prašek je bel do belkast, vehikel pa je bistra tekočina.

- **Somatropin Biopartners 10 mg:** 10 mg (30 i.e.) somatropina v obliki praška v stekleni viali, zaprti z gumijastim zamaškom (butil) in svetlozeleno prekrivno zaporko (aluminij in plastika) in 1,5 ml vehikla (srednjeveržni trigliceridi) v stekleni viali z gumijastim zamaškom (butil). Velikost pakiranja 1 viala s praškom in 1 viala z vehiklom ter 4 viala s praškom in 4 viala z vehiklom.
- **Somatropin Biopartners 20 mg:** 20 mg (60 i.e.) somatropina v obliki praška v stekleni viali, zaprti z gumijastim zamaškom (butil) in zeleno prekrivno zaporko (aluminij in plastika) in 1,5 ml vehikla (srednjeveržni trigliceridi) v stekleni viali z gumijastim zamaškom (butil). Velikost pakiranja 1 viala s praškom in 1 viala z vehiklom ter 4 viala s praškom in 4 viala z vehiklom.

Na trgu v vaši državi morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Navodilo je bilo odobreno

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet